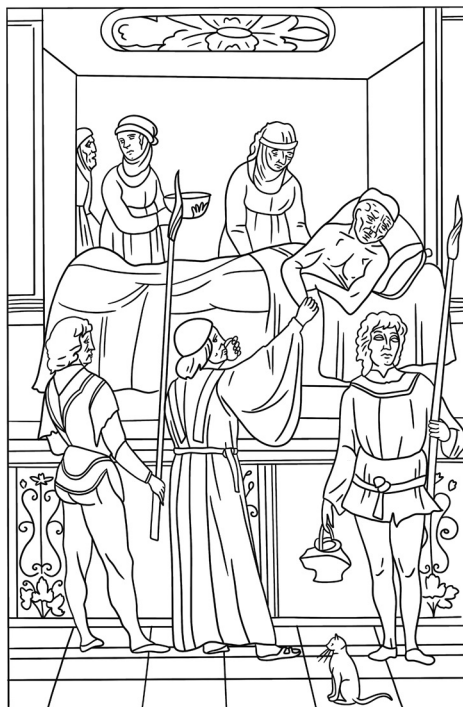


TER-ARKHIV.RU

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



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 94

—
4.2022

CONSILIUM | OmniDoctor
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 Пе-
речень ведущих рецензируемых научных жур-
налов и изданий, выпускаемых в Российской
Федерации, в которых рекомендована публи-
кация основных результатов диссертационных
исследований 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:

Наталья Лазарева
+7 (495) 098-03-59 (доб. 335)
n.lazareva@omnidocor.ru

Юлия Астраханцева
+7 (495) 098-03-59 (доб. 314)
j.astrakhantseva@omnidocor.ru

Адрес редакции: 125252, Россия,
Москва, ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

По вопросам публикаций:
e.gorbacheva@ter-arkhiv.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 авто-
ров и договором публичной оферты можно ознако-
миться на сайте: ter-arkhiv.ru. Полное или частичное
воспроизведение материалов, опубликованных
в журнале, допускается только с письменного разре-
шения издателя.

Индекс в каталоге «Пресса России»
43069 для индивидуальных подписчиков

Подписано в печать: 22.04.2022
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 24 000 экз.
Свободная цена

Адрес типографии:
ООО «Буки Веди»
117393, Москва, ул. Профсоюзная, 56

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ТОМ 94

4.2022

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.В. ФОМИН, чл.-кор. 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), С.П. ГЛЯНЦЕВ (Москва),

В.П. ЗАЙЦЕВ (Москва), Р.С. КАРПОВ (Томск),

В.Н. КОВАЛЕНКО (Киев), Л.П. МЕНДЕЛЕЕВА (Москва),

В.А. НЕВЗОРОВА (Владивосток), А.И. ПАЛЫЦЕВ (Новосибирск),

Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА (Москва), К.А. ПАШКОВ (Москва),

В.И. ПОДЗОЛКОВ (Москва), А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ (Москва),

Е.А. ТРОШИНА (Москва), А.С. ТРУХМАНОВ (Москва),

А.В. СТАРОДУБОВА (Москва), Е.И. ШМЕЛЕВ (Москва),

J.P. GISBERT (Мадрид, Испания), R. KREUTZ (Берлин, Германия),

М. LEJA (Рига, Латвия), К. NARKIEWICZ (Гданьск, Польша),

М. TOMASZEWSKI (Манчестер, Великобритания)

“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.) includ-
ed 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**

Sales Department:

+7 (495) 098-03-59 (ext. 335)
n.lazareva@omnidocor.ru

Editorial Office address:
13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

For publications:
e.gorbacheva@ter-arkhiv.ru
+7 (495) 098-03-59 (ext. 322)

The editors are not responsible for the content of ad-
vertising 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 au-
thors 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 of-
fer 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: 22.04.2022
Format 60×90 1/8. The total circulation
is 24 000 copies.
Free price

Printing House:
Buki Vedi
56 Profsoyuznaya st., Moscow, Russia

TERAPEVTICHESKII ARKHIV

VOLUME 94

4.2022

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. BOYTSOV, 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.V. FOMIN, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member 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), S.P. GLIANTSEV (Moscow),
V.P. ZAITSEV (Moscow), R.S. KARPOV (Tomsk),
V.N. KOVALENKO (Kiev), L.P. MENDELEEVA (Moscow),
V.A. NEVZOROVA (Vladivostok), A.I. PALTSEV (Novosibirsk),
E.N. PAROVICHNIKOVA (Moscow), K.A. PASHKOV (Moscow),
V.I. PODZOLKOV (Moscow), A.I. SINOPALNIKOV (Moscow),
E.A. TROSHINA (Moscow), A.S. TRUKHMANOV (Moscow),
A.V. STARODUBOVA (Moscow), E.I. SHMELEV (Moscow),
J.P. GISBERT (Madrid, Spain), R. KREUTZ (Berlin, Germany),
M. LEJA (Riga, Latvia), K. NARKIEWICZ (Gdansk, Poland),
M. TOMASZEWSKI (Manchester, Great Britain)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Д.А. Затеищиков, О.О. Фаворова, О.С. Чумакова
Молекулярная кардиология: от расшифровки генетической природы и механизмов развития заболевания до внедрения в клиническую практику

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

А.Н. Коков, В.Л. Масенко, О.Л. Барбараш
Прогностическая значимость эквивалентной плотности кальциевых депозитов коронарных артерий у мужчин с остеопеническим синдромом, перенесших коронарное шунтирование: проспективное исследование

В.В. Гусельникова, Е.А. Федорова, А.Я. Гудкова, М.М. Шавловский, Д.Э. Коржевский
Транстиретиновая амилоидная кардиомиопатия. Особенности гистологической диагностики: дизайн исследования

Е.А. Клесарева, О.И. Афанасьева, Е.Е. Шерстюк, Н.А. Тмоян, О.А. Разова, А.В. Тюрин, М.И. Афанасьева, М.В. Ежов, С.Н. Покровский
Гиперлипопротеидемия (а) и повышенный уровень С-реактивного белка как факторы риска стенозирующего мультифокального атеросклероза у пациентов молодого и среднего возраста

М.А. Саидова, А.А. Авалян, М.А. Галаева, М.Б. Белькин
Новый подход в диагностике поражения легких у пациентов с COVID-19: протокол проведения УЗИ легких в сопоставлении с КТ органов грудной клетки

А.Г. Кочетов, О.В. Лянз, И.А. Жирова, О.О. Ивойлов, Р.Р. Политидис, Ю.В. Новоженнова
Провоспалительные лабораторные предикторы пневмонии у больных с ишемическим инсультом: проспективное исследование

Л.А. Акулкина, А.А. Щепалина, А.А. Китбалин, П.П. Потапов, А.С. Моисеев, М.Ю. Бровко, В.И. Шоломова, С.В. Моисеев
Организирующаяся пневмония как легочное проявление постковидного синдрома: особенности диагностики и лечения

Т.М. Ускач, Ю.Ш. Шарипова, А.А. Сафиуллина, Е.В. Зиновьева, С.Н. Терещенко
Прогностическая значимость продолжительности комплекса QRS у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий: ретроспективное исследование

С.В. Быкова, Е.А. Сабельникова, А.А. Новиков, Е.В. Бауло, С.Г. Хомерики, А.И. Парфенов
Зонулин и I-FABP – маркеры повреждения энтероцитов при целиакии

С.Н. Терещенко, И.А. Черемисина, А.А. Сафиуллина
Возможности улучшения терапии хронической сердечной недостаточности по результатам многоцентрового наблюдательного исследования BYHEART

С.Н. Авдеев, А.В. Емельянов, З.Р. Айсанов, А.И. Синопальников, Д.С. Фомина, Н.М. Ненасева, И.В. Лещенко, И.В. Зайкова-Хелимска, А.А. Визель, И.В. Демко, Н.Л. Шапорова, Л.В. Шульженко, Е.А. Шабанов
Проблемы и возможности для повышения диагностики бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких в России: заключение совета экспертов

EDITORIAL ARTICLE

463 Dmitry A. Zateyshchikov, Olga O. Favorova, Olga S. Chumakova
Molecular cardiology: from decoding the genetic nature and mechanisms of the diseases development to the introduction into the clinic

ORIGINAL ARTICLES

467 Alexander N. Kokov, Vladislava L. Masenko, Olga L. Barbarash
Prognostic significance of equivalent density of calcium deposits of coronary arteries in men with osteopenic syndrome and prior coronary artery bypass grafting: prospective study

473 Valeriia V. Guselnikova, Elena A. Fedorova, Alexandra Ja. Gudkova, Michael M. Shavlovsky, Dmitrii E. Korzhevskii
Transthyretin amyloid cardiomyopathy. Features of histological diagnosis: study design

479 Elena A. Klesareva, Olga I. Afanasieva, Ekaterina E. Sherstyuk, Narek A. Tmoyan, Oksana A. Razova, Aleksandra V. Tyurina, Marina I. Afanasieva, Marat V. Ezhov, Sergei N. Pokrovsky
The relationship between the level of Lp(a) and the prevalence of atherosclerosis among young patients

485 Marina A. Saidova, Ani A. Avalyan, Mareta A. Galaeva, Mikhail B. Belkind
A new approach in the diagnosis of lung lesions in patients with COVID-19: lung ultrasound protocol versus CT scan

491 Anatoly G. Kochetov, Olga V. Lyang, Irina A. Zhirova, Oleg O. Ivoylov, Rita R. Politidis, Yulia V. Novozennova
Proinflammatory laboratory predictors of pneumonia in ischemic stroke patients: prospective study

497 Larisa A. Akulkina, Anastasia A. Shchepalina, Aram A. Kitbalian, Pavel P. Potapov, Alexey S. Moiseev, Mikhail Yu. Brovko, Victoria I. Sholomova, Sergey V. Moiseev
Organizing pneumonia as a pulmonary manifestation of post-COVID syndrome: features of diagnosis and treatment

503 Tatiana M. Uskach, Yulduz Sh. Sharapova, Alfiya A. Safiullina, Ekaterina V. Zinovyeva, Sergey N. Tereshchenko
Predictive value of QRS complex duration in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation: retrospective study

511 Svetlana V. Bykova, Elena A. Sabelnikova, Aleksandr A. Novikov, Elena V. Baulo, Sergey G. Khomeriki, Asfold I. Parfenov
Zonulin and I-FABP are markers of enterocyte damage in celiac disease

517 Sergey N. Tereshchenko, Irina A. Cheremisina, Alfiya A. Safiullina
The possibilities of improving the treatment of chronic heart failure according to the results of a multicenter observational study BYHEART

524 Sergey N. Avdeev, Alexander V. Emelyanov, Zaurbek R. Aisanov, Alexander I. Sinopalnikov, Daria S. Fomina, Natalia M. Nenasheva, Igor V. Leshchenko, Irina V. Zaikova-Khelimskaia, Alexander A. Vizel, Irina V. Demko, Nataliia L. Shaporova, Larisa V. Shulzhenko, Evgeny A. Shabanov
Problems and opportunities to improve diagnosis of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in Russia: resolution of advisory board

А.А. Анишелес, С.Н. Насонова, И.В. Жиров, М.А. Саидова, О.В. Стукалова, С.Н. Терещенко, В.Б. Сергиенко
Сцинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc-пирофосфатом в диагностике амилоидоза сердца: место в диагностическом алгоритме, особенности выполнения и интерпретации исследования

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

А.М. Каспарова, З.С. Валиева, Т.В. Мартынюк
Редкий клинический случай больной с наследуемой легочной гипертензией на фоне болезни Ослера–Вебера–Рандю. Клиническое наблюдение

Н.А. Супонева, Д.А. Гришина, Ю.В. Рябинкина, А.С. Арестова, Е.А. Мельник, Т.А. Тумилович
Острый дебют хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии: клиническое наблюдение

ОБЗОРЫ

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 2. Оценка прогноза заболевания

В.Э. Олейников, Н.А. Донецкая, А.В. Вдовкин, А.В. Бабина, И.В. Авдеева
Некомпактный миокард правого желудочка – особенности диагностики и клинической картины

А.Е. Лаптева, С.Н. Насонова, И.В. Жиров, С.Н. Терещенко
Ингибиторы SGLT2 и острая декомпенсация сердечной недостаточности, что мы знаем?

Т.М. Ускач
Значение дефицита железа при хронической сердечной недостаточности

С.Н. Мосолов, Е.Ю. Федорова
Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при биполярном расстройстве. Биологические факторы и терапия

С.Н. Терещенко, И.В. Жиров, О.М. Моисеева, Т.В. Адашева, А.А. Анишелес, О.Л. Барбараш, А.С. Галевич, А.Я. Гудкова, Д.А. Затеищиков, А.А. Костарева, С.Н. Насонова, С.В. Недогода, Т.Б. Печерина, Д.В. Рыжкова, В.Б. Сергиенко
Практические рекомендации по диагностике транстиретиновой амилоидной кардиомиопатии (ATTR-КМП или транстиретинового амилоидоза сердца)

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Д.А. Сычев, А.М. Осадчук, И.Д. Лоранская, Е.Ю. Эбзеева
Страницы из истории терапевтических школ Центрального института усовершенствования врачей – Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

Юбилей академика РАН Марины Владимировны Шестаковой

530 Alexey A. Ansheles, Svetlana N. Nasonova, Igor V. Zhirov, Marina A. Saidova, Olga V. Stukalova, Sergey N. Tereshchenko, Vladimir B. Sergienko
Myocardial scintigraphy with ^{99m}Tc-pyrophosphate in the diagnosis of cardiac amyloidosis: place in the diagnostic algorithm, features of the implementation and interpretation of the study

CASE REPORTS

538 Anna M. Kasparova, Zarina S. Valieva, Tamila V. Martynyuk
A rare clinical case of the patient with pulmonary hypertension associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Case report

544 Natalia A. Suponeva, Daria A. Grishina, Yulia V. Ryabinkina, Alina S. Arestova, Evgeniya A. Melnik, Taisiya A. Tumilovich
Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with an acute onset: Clinical case

REVIEWS

552 Mariya A. Terenicheva, Olga V. Stukalova, Roman M. Shakhnovich, Sergey K. Ternovoy
The role of cardiac magnetic resonance imaging in defining the prognosis of patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. Part 2. Assessment of the disease prognosis

558 Valentin E. Oleynikov, Natalia A. Donetskaya, Alexander V. Vdovkin, Anastasia V. Babina, Irina V. Avdeeva
Non-compact right ventricular myocardium – diagnostic and clinical features: A review

565 Anastasiya E. Lapteva, Svetlana N. Nasonova, Igor V. Zhirov, Sergey N. Tereshchenko
SGLT2 inhibitors in acute decompensated heart failure, what do we know?

572 Tatiana M. Uskach
Management of iron deficiency in chronic heart failure

579 Sergey N. Mosolov, Elizaveta Yu. Fedorova
The risk of developing cardiovascular disease in bipolar disorder. Biological factors and therapy

584 Sergey N. Tereshchenko, Igor V. Zhirov, Olga M. Moiseeva, Tatiana V. Adasheva, Alexey A. Ansheles, Olga L. Barbarash, Albert S. Galyavich, Alexandra Ja. Gudkova, Dmitry A. Zateyshchikov, Anna A. Kostareva, Svetlana N. Nasonova, Sergey V. Nedogoda, Tamara B. Pecherina, Daria V. Ryzhkova, Vladimir B. Sergienko
Practical guidelines for the diagnosis and treatment of transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM or transthyretin cardiac amyloidosis)

HISTORY OF MEDICINE

596 Dmitry A. Sychev, Alexey M. Osadchuk, Irina D. Loranskaya, Elizaveta Yu. Ebzeeva
Pages from the history of therapeutic schools of the Central Institute for Improvement of Doctors – Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

600 Anniversary of the Academician Marina V. Shestakova

Молекулярная кардиология: от расшифровки генетической природы и механизмов развития заболевания до внедрения в клиническую практику

Д.А. Затеишников^{✉1-3}, О.О. Фаворова^{1,4}, О.С. Чумакова^{1,3}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №51» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Достижения молекулярной биологии последних десятилетий привели к изменению представлений о механизмах наследования и развития кардиологических заболеваний преимущественно генетического происхождения, таких как гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии, семейная гиперхолестеринемия и пр. Эти знания сделали возможной разработку принципиально новых лекарственных вмешательств. Созданы программы выявления кардиологических заболеваний преимущественно генетического происхождения, включающие генетическое консультирование и тестирование. Компетенции в данной области становятся необходимой частью работы кардиолога.

Ключевые слова: молекулярная кардиология, эпигенетика, гипертрофическая кардиомиопатия, семейная гиперхолестеринемия, генетическое тестирование, генетическое консультирование

Для цитирования: Затеишников Д.А., Фаворова О.О., Чумакова О.С. Молекулярная кардиология: от расшифровки генетической природы и механизмов развития заболевания до внедрения в клиническую практику. Терапевтический архив. 2022;94(4):463–466. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201467

EDITORIAL ARTICLE

Molecular cardiology: from decoding the genetic nature and mechanisms of the diseases development to the introduction into the clinic

Dmitry A. Zateyshchikov^{✉1-3}, Olga O. Favorova^{1,4}, Olga S. Chumakova^{1,3}

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²City Clinical Hospital №51, Moscow, Russia;

³Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia;

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

In recent decades, advances in molecular biology have led to a change in understanding the inheritance mechanisms and development of cardiological diseases of predominantly genetic origin, such as hypertrophic and dilated cardiomyopathies, familial hypercholesterolemia, etc. This knowledge made it possible to develop fundamentally new drug interventions. Programs for detecting cardiac diseases of predominantly genetic origin have been created, including genetic counseling and testing. Competence in this area is becoming a necessary part of a cardiologist's job.

Keywords: molecular cardiology, epigenetics, hypertrophic cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy, familial hypercholesterolemia, genetic testing, genetic counseling

For citation: Zateyshchikov DA, Favorova OO, Chumakova OS. Molecular cardiology: from decoding the genetic nature and mechanisms of the diseases development to the introduction into the clinic. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2022;94(4):463–466. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201467

Информация об авторах / Information about the authors

Затеишников Дмитрий Александрович – д-р мед. наук, проф., исполнитель проекта №20-15-00353 (ГПД) лаб. функциональной геномики сердечно-сосудистых заболеваний ИЭК ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», зав. первичным сосудистым отделением ГБУЗ «ГКБ №51», зав. каф. терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО ЦГМА. Тел.: +7(903)799-28-71; e-mail: dz@bk.ru; ORCID: 0000-0001-7065-2045

Фаворова Ольга Олеговна – д-р биол. наук, проф., гл. науч. сотр., зав. лаб. функциональной геномики сердечно-сосудистых заболеваний ИЭК ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», гл. науч. сотр. НИЛ «Медицинская геномика» НИИ трансляционной медицины ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-5271-6698

Чумакова Ольга Сергеевна – канд. мед. наук, исполнитель проекта №20-15-00353 (ГПД) лаб. функциональной геномики сердечно-сосудистых заболеваний ИЭК ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», доц. каф. терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО ЦГМА. ORCID: 0000-0003-2373-1183

✉Dmitry A. Zateyshchikov. E-mail: dz@bk.ru;

ORCID: 0000-0001-7065-2045

Olga O. Favorova. ORCID: 0000-0002-5271-6698

Olga S. Chumakova. ORCID: 0000-0003-2373-1183

Исследования генетической компоненты сердечно-сосудистых заболеваний существенно изменили наши представления о механизмах их развития. Показано, что к появлению одного и того же клинического признака могут приводить мутации самых разных генов. К настоящему моменту все чаще вместо названия заболевания, например «дилатационная кардиомиопатия» (ДКМП), используют термин «фенотип ДКМП», подразумевая, что разные причины могут приводить к одинаковым последствиям (в данном случае – к дилатации и снижению сократительной функции левого желудочка – ЛЖ). Аналогичным образом гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) трансформировалась в фенотип ГКМП и т.д.

Геномные исследования и расшифровка молекулярных механизмов физиологических и патофизиологических процессов

Одним из наиболее ярких примеров роли геномных исследований, безусловно, стало открытие в 1974 г. Брауном и Гольдштейном рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛНП) [1]. Предположив, что генетический дефект при семейной гиперхолестеринемии (СГХС) кроется в области регуляции обмена холестерина, они вначале в культуре фибробластов здоровых добровольцев установили обратную зависимость активности гидроксиметил-ацетил-КоА-редуктазы – ключевого фермента в синтезе холестерина – от концентрации ЛНП в добавляемой к культуре клеток сыворотке. Зависимость отсутствовала в эксперименте с фибробластами больных гомозиготной СГХС, что дало основание предположить наличие специальных рецепторов для ЛНП и локализовать поломку его гена как причину заболевания. Дальнейшее изучение механизмов развития СГХС обнаружило и других «виновников»: дефектные варианты гена аполипопротеина В и гена пропротеин-конвертазы субтилизин/кексин 9-го типа. Особенность дефектов последнего заключается в том, что мутации, усиливающие активность кодируемого фермента, приводят к повышению содержания ЛНП, тогда как дефекты гена, приводящие к угнетению функции этого белка, наоборот, снижают концентрацию ЛНП в сыворотке крови. Итогом явилось создание наиболее эффективного на сегодняшний день подхода к лечению гиперхолестеринемии.

Изучение генетики еще одного наследственного заболевания – ГКМП – также привело к разработке терапевтических подходов к его лечению. Большинство больных с семейной формой ГКМП оказались носителями мутаций в генах сократительных белков кардиомиоцита, саркомера, прежде всего, миозин-связывающего белка С (MYBPC3), тяжелой цепи β-миозина (MYH7) или сердечного тропонина Т (TNNT2). Гипертрофия, как полагают, развивается из-за гиперконтрактивности миокарда вследствие увеличения числа функционально активных головок миозина, взаимодействующих с актином. Созданный на основе этих представлений препарат – ингибитор миозина мавакамтен – уменьшая количество актин-миозиновых связей, устраняет избыточную сократимость миокарда, что приводит к нормализации градиента давления в выносящем тракте ЛЖ, улучшению его диастолической функции и даже к обратному развитию гипертрофии и, как следствие, улучшению качества жизни больных ГКМП.

«Канонические» представления, однако, не объясняют явления асимметричности гипертрофии, разный возраст пенетрации заболевания у носителей одной и той же мутации и даже разные фенотипические проявления одной и той же мутации в пределах одной семьи, сопутствующую

патологию створок митрального клапана, имеющих немuscularную структуру, т.е. не содержащих саркомер. Клиническими последствиями такой гетерогенности станут различия в структуре причин смертности: до 80% больных погибнет от причин, ассоциированных с ГКМП при манифестации в молодом возрасте, тогда как у пожилых причины смерти скорее всего будут другими [2]. Возраст выявления этого заболевания также связан с локализацией гипертрофированного участка. Верхушечная форма ГКМП, к примеру, визуализируется сложнее и, как следствие, диагностируется позже [3].

Эти факты объясняются олигогенной теорией развития ГКМП, которая постепенно приходит на смену представлениям о моногенном происхождении этого заболевания. Согласно ей клинический фенотип определяется не только мутациями в генах, кодирующих белки саркомера, но и вкладом так называемых генов-модификаторов. Кроме того, находит объяснение тот факт, что у ряда больных не удается обнаружить патогенные варианты [4, 5]. Варианты генов-модификаторов могут приводить к изменениям на уровне регуляции генома. Так, ранее, при изучении гипертрофии миокарда при артериальной гипертензии, мы обнаружили, что в ее развитии могут участвовать факторы, дестабилизирующие и восстанавливающие геном [6]. В качестве модификаторов при ГКМП выступают гены, ассоциированные с развитием вторичной гипертрофии миокарда, которые в основном кодируют белки ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [7].

В развитии ГКМП могут участвовать процессы, обозначаемые термином «эпигеномика». Так, более высокий уровень метилирования динуклеотида CpG в экзонах гена MYBPC3 может приводить к дезаминированию метилированных CpG, что, в свою очередь, способствует возникновению мутаций [8]. Модификация на уровне гистонов – структурных элементов хроматина, «упаковывающих» ДНК, регулирующих транскрипцию, репликацию и репарацию за счет активности деацетилаз гистонов – ассоциирована с развитием гипертрофии миокарда [9]. Наконец, анализ экспрессии генов регуляторных некодирующих рибонуклеиновых кислот (микроРНК) и длинных некодирующих РНК продемонстрировал существенные отличия больных ГКМП по сравнению со здоровыми индивидуумами. Различия в уровнях транскрипции некодирующих РНК характерны как для гипертрофированной ткани миокарда, так и для крови. Последнее позволяет рассчитывать, что транскриптомный анализ регуляторных РНК можно использовать с прогностической целью [10].

Генетические исследования для постановки правильного диагноза

Первым этапом во всех случаях должно быть генетическое консультирование, которое дает принципиальную информацию для интерпретации результатов генетического исследования. Необходимо также выделять те ситуации, когда наличие генетически обусловленного заболевания может оказать существенное влияние на членов семьи.

Цели самого генетического тестирования могут существенно различаться в зависимости от заболевания. В некоторых случаях установление генетического диагноза дает возможность назначить патогенетическое лечение или служит показанием для имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД). Обнаружение наследственного транстиретинового амилоидоза, протекающего под маской ГКМП, делает бессмысленным и даже опасным применение большинства препаратов для лечения сердечной недоста-

точности (СН) и, с другой стороны, обосновывает начало патогенетической терапии, способной стабилизировать белок-предшественник амилоида транстиретин и предотвратить прогрессирование болезни. Кроме того, идентификация родственников-носителей патогенного генотипа среди клинически здоровых лиц является принципиально важным результатом тестирования, в том числе когда для самого пробанда результат исследования ничего не добавляет.

До настоящего времени среди больных (да и, к сожалению, среди врачей) генетическое тестирование считается своеобразным считыванием «кода жизни» или «книги судьбы». Между тем из всего вышеописанного следует, что подобные представления не только чрезмерно упрощены, но и принципиально неправильны. Так, при СГХС наиболее сложной для интерпретации оказывается ситуация, когда у больных, отвечающих критериям, не удается обнаружить соответствующий патогенный вариант. Участниками Глобального липидного консорциума было установлено 157 локусов, генетическая вариабельность которых ассоциирована с уровнем холестерина ЛНП и риском раннего развития атеросклероза [11].

Проблема объяснения фенотипа в отсутствии явной мутации в ассоциированных генах является общей для всех ранее считавшихся моногенными сердечно-сосудистых заболеваний. При углубленном биоинформатическом анализе генома больных ГКМП, не имеющих семейного анамнеза и не несущих патогенных вариантов саркомерных генов, было обнаружено не менее 12 локусов, в которых локализованы полиморфные маркеры, ассоциированные с развитием ГКМП. При этом кумулятивный генетический риск с большей вероятностью реализуется при повышении диастолического артериального давления [12]. Таким образом, фенотип генетически обусловленного заболевания может быть реализован в моно- и полигенном вариантах.

Очень важно иметь возможность последующей переоценки данных секвенирования, что предполагает их хранение и повторную биоинформатическую обработку по мере необходимости. Такой подход не только помогает рекласифицировать обнаруженные ранее мутации, но и создает возможности для определения новых закономерностей. Так, проведенный международной группой экспертов повторный анализ большой базы данных показал, что гетерозиготное носительство мутаций гена α -протеинкиназы 3-го типа, приводящих к появлению укороченного продукта (truncated mutations), является причиной развития ГКМП у значимого числа больных, не имеющих мутаций в других генах [13].

В последнее время актуальной стала ревизия достаточности доказательств, касающихся каждого из включаемых в панель генов. Такая оценка, проведенная в 2021 г. большой международной группой экспертов в отношении ГКМП, показала, что из 51 гена, упоминаемого в литературе, лишь для 12 (*BAG3*, *DES*, *DSP*, *FLNC*, *LMNA*, *MYH7*, *PLN*, *RBM20*, *SCN5A*, *TNNC1*, *TNNT2*, *TTN*) участие в развитии заболевания было строго доказано. Менее строгие доказательства присутствовали еще для 7 генов, а доказательства участия в патогенезе заболевания остальных генов остаются под большим вопросом [14]. Аналогичные заключения были сделаны и в отношении других заболеваний.

Другими словами, тем специалистам, которые занимаются интерпретацией данных секвенирования на экспертном уровне, необходимо контролировать все увеличивающийся поток информации. На практике же чаще всего оценка сводится к сопоставлению находок в геноме больного с несколькими бесплатными или платными базами ранее описанных мутаций без попытки реального анализа данных.

Стратификация риска у больных с генетически обусловленными заболеваниями

Оценка вероятности неблагоприятного течения болезни – ключевой момент при разработке тактики ее ведения. Однако следует определить, риск какого события требуется предсказать. Для иллюстрации приведем случай из нашей практики [15]. У больного 22 лет с ДКМП, ассоциированной с дефектом гена ламина (*LMNA*), заболевание клинически манифестировало развитием кардиоэмболического инсульта на фоне бессимптомной мерцательной аритмии. Лишь повторившийся через 11 мес инсульт с последующим обследованием привел к обнаружению ДКМП. На этот момент фракция выброса ЛЖ не превышала 20%, фиксировались замедление атриовентрикулярного проведения и эпизоды мерцательной аритмии, была произведена ИКД, назначена максимальная (доступная на тот период) терапия СН, однако состояние больного прогрессивно ухудшалось, и через 6 мес на фоне прогрессирующего снижения сократимости миокарда была произведена ортотопическая трансплантация сердца. Итак, у пациента с аритмогенной кардиомиопатией (а именно к такому фенотипу по современным представлениям относят ламинопатию) мы в первую очередь ожидаем развития потенциально фатальной аритмии, вероятность развития которой в течение ближайших 5 лет, определенная по шкале, включившей пол, наличие атриовентрикулярной блокады, число эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии, наличие мутации в гене *LMNA* и значение фракции выброса ЛЖ [16], составила 44,4%. Однако после ИКД не было зафиксировано ни одного его срабатывания, а крайне неблагоприятный прогноз был ассоциирован не с желудочковыми аритмиями, а с очень быстрым прогрессированием снижения сократительной функции миокарда. Более того, первый неблагоприятный эпизод – кардиоэмболический инсульт – случился до постановки диагноза.

При ГКМП носители саркомерной мутации имеют повышенный риск внезапной сердечной смерти, развития мерцательной аритмии и эмболического инсульта, а также СН, в том числе со снижением фракции выброса ЛЖ [17]. Кроме того, может иметь значение наличие мутаций в других генах. Например, при ГКМП наличие мутации усечения в гене титина ассоциировано с неблагоприятным прогнозом болезни [18].

Прогностическое значение имеет и локализация мутации в определенном месте определенного гена. Несмотря на то, что одна и та же мутация у разных членов одной семьи может проявляться не только развитием ГКМП, но и ДКМП и другими вариантами кардиомиопатий, риск внезапной смерти, смерти от СН, развития тяжелой СН, потребовавшей проведения трансплантации сердца, риск инсульта или потребность в ИКД существенно выше у носителей патогенных вариантов, расположенных в конвертерном регионе гена *MYH7* [19].

Итак, накопление генетической информации существенно меняет подходы к обнаружению и ведению многих наследственных кардиологических заболеваний, распространенность которых достаточно велика, что делает необходимым изменение отношения врачебного сообщества к данной проблеме. Знание особенностей диагностики, включая применение методик генетического консультирования, использование материалов генетического тестирования и проведение каскадного скрининга, является сегодня необходимой компетенцией не только узких специалистов отдельных клинических центров, но и каждого рядового кардиолога.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №20-15-00353.

Funding source. The work was supported by the Russian Science Foundation grant No. 20-15-00353.

Список сокращений

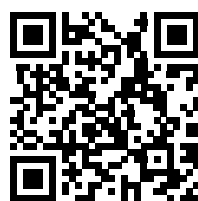
ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия
ДКМП – дилатационная кардиомиопатия
ИКД – имплантация кардиовертера-дефибриллятора
ЛЖ – левый желудочек

ЛНП – липопротеины низкой плотности
СГХС – семейная гиперхолестеринемия
СН – сердечная недостаточность

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Goldstein JL, Brown MS. The LDL Receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(4):431-8. DOI:10.1161/atvbaha.108.179564
- Чумакова О.С. Гипертрофическая кардиомиопатия у пожилых: причины, диагностика, лечение. *Терапевтический архив.* 2020;92(9):63-9 [Chumakova OS. Hypertrophic cardiomyopathy in elderly: causes, diagnostic and treatment approaches. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2020;92(9): 63-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.09.000558
- Чумакова О.С., Резниченко Н.Е., Волошина Н.М., и др. Верхушечная и неструктурная гипертрофическая кардиомиопатия: сравнение клинических данных и прогноза. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2021;10(S2):182 [(in Russian)].
- Helms AS, Day SM. Hypertrophic cardiomyopathy: single gene disease or complex trait? *Eur Heart J.* 2016;37(23):1823-5. DOI:10.1093/eurheartj/ehv562
- Pasipoularides A. Challenges and Controversies in Hypertrophic Cardiomyopathy: Clinical, Genomic and Basic Science Perspectives. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2018;71(3):132-8. DOI:10.1016/j.rec.2017.07.003
- Минушкина Л.О., Бражник В.А., Никитин А.Г., и др. Нарушение регуляции стабильности генома может быть ключевым механизмом развития гипертрофии левого желудочка при артериальной гипертензии. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний.* 2016;4(9):36-47 [Minushkina LO, Brazhnik VA, Nikitin AG, et al. Impaired regulation of genome stability may be the key mechanism of left ventricular hypertrophy development in arterial hypertension. *International Heart and Vascular Disease Journal.* 2016;4(9):36-47 (in Russian)].
- Kolder IC, Michels M, Christiaans I, et al. The role of renin-angiotensin-aldosterone system polymorphisms in phenotypic expression of MYBPC3-related hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Hum Genet.* 2012;20(10):1071-7. DOI:10.1038/ejhg.2012.48
- Meurs KM, Kuan M. Differential methylation of CpG sites in two isoforms of myosin binding protein C, an important hypertrophic cardiomyopathy gene. *Environ Mol Mutagen.* 2011;52(2):161-4. DOI:10.1002/em.20596
- Pradeep R, Akram A, Proute MC, et al. Understanding the Genetic and Molecular Basis of Familial Hypertrophic Cardiomyopathy and the Current Trends in Gene Therapy for Its Management. *Cureus.* 2021;13(8):e17548. DOI:10.7759/cureus.17548
- Баулина Н.М., Киселев И.С., Чумакова О.С., Фаворова О.О. Гипертрофическая кардиомиопатия как олигогенное заболевание: аргументы транскриптомики. *Молекулярная биология.* 2020;54(6):955-67 [Baulina NM, Kiselev IS, Chumakova OS, Favorova O.O. Hypertrophic Cardiomyopathy as an Oligogenic Disease: Transcriptomic Arguments. *Molecular Biology.* 2020;54(6):955-67 (in Russian)]. DOI:10.31857/S002689842006002
- Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, et al. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet.* 2013;45(11):1274-83. DOI:10.1038/ng.2797
- Harper AR, Goel A, Grace C, et al. Common genetic variants and modifiable risk factors underpin hypertrophic cardiomyopathy susceptibility and expressivity. *Nat Genet.* 2021;53(2):135-42. DOI:10.1038/s41588-020-00764-0
- Lopes LR, Garcia-Hernandez S, Lorenzini M, et al. Alpha-protein kinase 3 (ALPK3) truncating variants are a cause of autosomal dominant hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2021;42(32):3063-73. DOI:10.1093/eurheartj/ehab424
- Jordan E, Peterson L, Ai T, et al. Evidence-Based Assessment of Genes in Dilated Cardiomyopathy. *Circulation.* 2021;144(1):7-19. DOI:10.1161/circulationaha.120.053033
- Благова О.В., Алиева И.Н., Недоступ А.В., и др. Первичная (генетически детерминированная) дилатационная кардиомиопатия у пациента с новой мутацией в гене ламина: клинико-морфологическая диагностика и лечение. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2017;16(4):76-82 [Blagova OV, Alieva IN, Nedostup AV, et al. Primary (genetically determined) dilation cardiomyopathy in a patient with novel mutation of lamin gene: clinical and morphological management. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2017;16(4):76-82 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2017-4-76-82
- Wahbi K, Ben Yaou R, Gandjbakhch E, et al. Development and Validation of a New Risk Prediction Score for Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmias in Laminopathies. *Circulation.* 2019;140(4):293-302. DOI:10.1161/circulationaha.118.039410
- Magri D, Mastromarino V, Gallo G, et al. Risk Stratification in Hypertrophic Cardiomyopathy. Insights from Genetic Analysis and Cardiopulmonary Exercise Testing. *J Clin Med.* 2020;9(6):1636. DOI:10.3390/jcm9061636
- Zhang C, Zhang H, Wu G, et al. Titin-Truncating Variants Increase the Risk of Cardiovascular Death in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Can J Cardiol.* 2017;33(10):1292-7. DOI:10.1016/j.cjca.2017.05.020
- Garcia-Giustiniani D, Arad M, Ortiz-Genga M, et al. Phenotype and prognostic correlations of the converter region mutations affecting the β myosin heavy chain. *Heart.* 2015;101(13):1047-53. DOI:10.1136/heartjnl-2014-307205

Статья поступила в редакцию/The article received: 06.12.2021



OMNIDOCTOR.RU

Прогностическая значимость эквивалентной плотности кальциевых депозитов коронарных артерий у мужчин с остеопеническим синдромом, перенесших коронарное шунтирование: проспективное исследование

А.Н. Коков[✉], В.Л. Масенко, О.Л. Барбараш

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

Аннотация

Цель. Определение клинико-прогностической значимости эквивалентной плотности кальциевых депозитов (ЭПКД) коронарных артерий (КА) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сопутствующим остеопеническим синдромом (ОС), перенесших шунтирование КА, на основании пятилетнего наблюдения.

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены 393 пациента со стабильной ИБС, госпитализированные для проведения коронарного шунтирования. Всем пациентам выполнены компьютерная томография КА для оценки степени кальциноза и ЭПКД, а также рентгеновская остеоденситометрия. Через 5 лет наблюдения оценивали летальность, которая составила 10,7%, и наступление неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Средняя длительность периода наблюдения составила 58,9±1,8 мес.

Результаты. Установлена корреляция ЭПКД с наличием ОС ($r=0,19$; $p<0,001$), снижением Т-критерия бедра ($r=-0,21$; $p<0,001$) и поясничных позвонков ($r=-0,19$; $p<0,001$). При снижении ЭПКД КА ниже уровня 0,19 мг/мм³ отмечалось увеличение риска смерти в 2,84 раза. Линейный регрессионный анализ позволил установить следующие предикторы неблагоприятных исходов: наличие стенозов сонных артерий ≥30%, низкая сократительная способность левого желудочка, повышенный уровень триглицеридов и низкая ЭПКД КА.

Заключение. Получены данные об отрицательной прогностической значимости низкой ЭПКД КА в отношении летальности, повторных инфарктов миокарда и реваскуляризации у больных, перенесших коронарное шунтирование, независимо от наличия сопутствующего ОС.

Ключевые слова: кальциноз, атеросклероз, компьютерная томография, остеопенический синдром

Для цитирования: Коков А.Н., Масенко В.Л., Барбараш О.Л. Прогностическая значимость эквивалентной плотности кальциевых депозитов коронарных артерий у мужчин с остеопеническим синдромом, перенесших коронарное шунтирование: проспективное исследование. Терапевтический архив. 2022;94(4):467–472. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201463

ORIGINAL ARTICLE

Prognostic significance of equivalent density of calcium deposits of coronary arteries in men with osteopenic syndrome and prior coronary artery bypass grafting: prospective study

Alexander N. Kokov[✉], Vladislava L. Masenko, Olga L. Barbarash

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Abstract

Aim. Determination of the clinical and prognostic value of the equivalent density of calcium deposits (EDCD) of coronary arteries in patients with stable coronary heart disease (CHD) and concomitant osteopenic syndrome (OS) after coronary artery bypass grafting (CABG), based on five-year follow-up.

Materials and methods. A prospective study included 393 patients with stable CHD hospitalized for CABG. All patients underwent multispiral computed tomography of coronary arteries to assess the degree of calcification and EDCD, and X-ray absorptiometry. During the five-year observation we studied mortality and adverse cardiovascular events. The average duration of the observation period was 58.9±1.8 months.

Results. Data were obtained on the correlation of EDCD with the presence of OS ($r=0,19$; $p<0,001$), a decrease in the T-criterion of the thigh ($r=-0,21$; $p<0,001$) and lumbar vertebrae ($r=-0,19$; $p<0,001$). With a decrease in the EDCD of coronary arteries below the level of 0.19 mg/mm³, an increased mortality risk is noted (odds ratio 2.84, 95% confidence interval 1.54–5.25). Linear regression analysis revealed that predictors of adverse outcomes over the course of a follow-up were the presence of carotid artery stenosis ≥30%, low left ventricular contractility, elevated triglyceride levels, and low EDCD.

Conclusion. According to the results of the study the negative prognostic significance of the low EDCD of coronary arteries in relation to mortality, myocardial infarction, and revascularization in patients after CABG, regardless of the presence of concomitant OS.

Keywords: calcification, atherosclerosis, computed tomography, osteopenic syndrome

For citation: Kokov AN, Masenko VL, Barbarash OL. Prognostic significance of equivalent density of calcium deposits of coronary arteries in men with osteopenic syndrome and prior coronary artery bypass grafting: prospective study. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(4):467–472. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201463

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Коков Александр Николаевич** – канд. мед. наук, зав. лаб. лучевых методов диагностики. Тел.: +7(3842)64-35-19; e-mail: radiology@bk.ru; ORCID: 0000-0002-7573-0636

Масенко Владислава Леонидовна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. лучевых методов диагностики. ORCID: 0000-0003-3970-4294

Барбараш Ольга Леонидовна – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, дир. ORCID: 0000-0002-4642-3610

✉ **Alexander N. Kokov.** E-mail: radiology@bk.ru; ORCID: 0000-0002-7573-0636

Vladislava L. Masenko. ORCID: 0000-0003-3970-4294

Olga L. Barbarash. ORCID: 0000-0002-4642-3610

Обоснование

В настоящее время полиморбидность пациентов пожилого возраста является актуальной проблемой здравоохранения во всем мире. Заболевания сердечно-сосудистой системы, ассоциированные с атеросклерозом, и остеопороз (ОП) представляют собой две значимые и конкурирующие проблемы общественного здравоохранения с высокой распространенностью среди пожилого населения, характеризующиеся общностью патофизиологических механизмов [1, 2].

Кальциноз коронарных артерий (ККА) – признанный маркер атеросклероза, который используют в качестве фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний при подозрении на ишемическую болезнь сердца (ИБС), а также у лиц с субклиническими проявлениями атеросклеротического поражения коронарных артерий (КА). Однако у пациентов с манифестированным атеросклерозом клинико-прогностическая значимость ККА остается спорной [3]. В настоящее время представляет большой интерес предиктивная значимость кальциноза не только в связи с прогрессирующим течением атеросклероза, но и с позиции оценки стабильности бляшек, а также прогноза развития коронарных и церебральных осложнений [4]. Ранее нами был предложен способ неинвазивной оценки структуры кальцинированной бляшки на основании данных компьютерной томографии (КТ) путем определения расчетного показателя эквивалентной плотности кальциевых депозитов (ЭПКД), характеризующего распределение кальциевых скоплений в бляшке [5], имеющего значение для стабильности бляшки и развития сосудистых осложнений [6].

Прогрессирующее снижение минеральной плотности кости (МПК) у пациентов с атеросклерозом как проявление остеопенического синдрома (ОС) не только определяет низкое качество жизни этих больных, но и ассоциируется с тяжестью поражения КА и некоронарного русла [7]. В когортном исследовании показано, что низкая МПК коррелирует с высокой частотой развития фатальных осложнений ИБС [8]. Однако следует отметить необходимость рассмотрения снижения МПК в качестве неблагоприятного фактора для больных с ИБС не отдельно, а в комплексе с изучением влияния нарушений костного метаболизма на структурные особенности кальцинированной бляшки, определяющие ее стабильность.

Цель исследования – определить клинико-прогностическую значимость ЭПКД КА у пациентов со стабильной ИБС и сопутствующим ОС, перенесших коронарное шунтирование (КШ), на основании данных пятилетнего наблюдения.

Материалы и методы

В проспективное исследование включены 393 пациента мужского пола в возрасте до 75 лет со стабильной ИБС, госпитализированные для выполнения открытой реваскуляризации миокарда. Исключение составили больные с тяжелой сопутствующей патологией, для которой характерно развитие ОС (ревматические, эндокринологические заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких, прием глюкокортикостероидов).

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской конвенции и одобрено Этическим комитетом ФГБНУ НИИ КПССЗ, протокол №28 от 26.11.2012. У всех участников до включения в исследование получено письменное добровольное информированное согласие (утверждено 26.11.2012).

На 1-м этапе исследования до проведения реваскуляризации миокарда всем пациентам был проведен сбор клинико-анамнестических данных и выполнены сонография брахиоцефальных артерий (БЦА), оценка ККА и остеоденситометрия.

Таблица 1. Частота развития неблагоприятных событий
Table 1. Frequency of development of adverse events

События	Число пациентов, абс. (%)
Смерть от любых причин	36 (10,7)
Повторный инфаркт миокарда	21 (6,2)
Острое нарушение мозгового кровообращения	14 (4,2)
Госпитализация (декомпенсация ХСН или стенокардия)	24 (7,2)
Повторная реваскуляризация КА	6 (1,8)
Реваскуляризация некоронарных артерий	23 (6,9)

Количественную оценку ККА методом Агатстона осуществляли посредством КТ на томографе SOMATOM Sensation 64 (Siemens, Германия), определяли кальциевый индекс в единицах Агатстона (КИ, AU) и расчетный показатель ЭПКД (мг/мм³) КА, представляющий собой отношение эквивалентной массы и объема кальциевых депозитов [5]. Оценку костной ткани шейки бедренной кости (ШБК) и в проекции тел поясничных позвонков L₁–L₄ выполняли методом двухэнергетической абсорбциометрии на денситометре Norland XR 46 (Norland, США). Степень снижения МПК оценивали в соответствии с рекомендациями Международного общества по клинической денситометрии (ISCD, 2007) по Т-критерию, числу стандартных отклонений от показателей МПК здоровой популяции. Диагностическим критерием ОС являлось снижение значения Т-критерия ниже -1,0: от -1,0 до -2,5 – остеопения; значение Т-критерия <-2,5 соответствовало ОП.

На 2-м этапе исследования через 5 лет наблюдения (средний период 58,9±1,8 мес) по данным базы ЗАГС оценили статус «жив/умер» 335 мужчин из 393 пациентов, включенных в исследование. По итогам оценки из исследования выбыли 58 (14,8%) человек ввиду отсутствия какой-либо информации о них. Летальность за период наблюдения составила 10,7% (n=36). Кардиоваскулярная смерть отмечена в 31 случае, еще у 5 пациентов зарегистрирована смерть от неустановленных причин.

На повторный визит в исследовательский центр дали согласие 257 пациентов (85,9% от числа 299 выживших пациентов с известным статусом). У 42 пациентов, отказавшихся от очного контакта и визита для обследования, методом телефонного интервью была получена информация о проведении терапии и «конечных точках», таких как развитие повторного нефатального инфаркта миокарда, инсульт, повторные госпитализации в связи со стенокардией или декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН), любые реваскуляризирующие процедуры, в том числе коронарного русла. Структура неблагоприятных исходов представлена в табл. 1.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы SPSS Statistics v. 22.0 (США). Для количественных признаков данные представлены в виде медианы и квартилей – Me (LQ; UQ). Количественные и порядковые переменные сравнивали с использованием критерия Манна–Уитни. Для определения связей количественных показателей рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r), выполняли линейный регрессионный анализ. Результаты считали статистически значимыми при p<0,05.

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование**Table 2. Clinical characteristics of patients included in the study**

Характеристики	Общая выборка (n=393)
Возраст, лет, Me (LQ; UQ)	61 (56; 65)
Мужчины, абс. (%)	393 (100)
ИМТ, кг/м ² , Me (LQ; UQ)	28,4 (25,6; 30,4)
ИМТ>30 кг/м ² , абс. (%)	117 (29,8)
Курение, абс. (%)	152 (38,7)
АГ в анамнезе, абс. (%)	351 (89,3)
Сахарный диабет 2-го типа, абс. (%)	83 (21,1)
Гиперхолестеринемия, абс. (%)	157 (39,9)
ОП, абс. (%)	85 (21,6)
Остеопения, абс. (%)	214 (54,5)
Постинфарктный кардиосклероз, абс. (%)	301 (76,5)
Острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, абс. (%)	21 (5,3)
Стенокардия ФК I, абс. (%)	42 (10,6)
Стенокардия ФК II, абс. (%)	174 (44,3)
Стенокардия ФК III, абс. (%)	114 (29)
ХСН ФК I, абс. (%)	19 (4,8)
ХСН ФК II, абс. (%)	290 (73,8)
ХСН ФК III, абс. (%)	84 (21,4)
Фракция выброса левого желудочка в %, Me (LQ; UQ)	54 (46; 62)
Стенозы БЦА>50%, абс. (%)	91 (23,2)
СКФ, мл/мин на 1,73 м ² , Me (LQ; UQ)	102 (85; 112)

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Результаты

Исходная клинико-анамнестическая характеристика пациентов с учетом показателей МПК представлена в **табл. 2**. Большинство (76,5%) пациентов, включенных в исследование, ранее перенесли инфаркт миокарда, характеризовались наличием артериальной гипертензии (АГ), имели признаки стенокардии функционального класса (ФК) II–III и значимой застойной сердечной недостаточности, ожирения и гиперхолестеринемии. Отмечена высокая частота выявления низкой МПК у мужчин с ИБС преимущественно за счет субклинической остеопении.

С учетом того, что пациенты, включенные в исследование, имели клинически выраженное поражение КА, результаты КТ закономерно свидетельствовали о высоком уровне ККА: значительный кальциноз отмечали у 185 (47%) пациентов с медианой КИ КА 343,5 (88,7; 821,5) АУ. При сравнении количественных показателей кальцификации пациентов с нормальной МПК и больных с ОС значимо более высокие показатели ККА отмечены у больных с остеопенией ($p=0,02$) и ОП ($p<0,001$).

Результаты проведенного корреляционного анализа демонстрировали наличие прямой статистически значимой связи КИ и ЭПКД КА ($r=0,33$; $p<0,001$) в общей выборке. Однако отсутствие данных литературы об использовании показателя ЭПКД в оценке тяжести поражения арте-

Таблица 3. Сравнительная клинико-анамнестическая характеристика пациентов с ИБС в зависимости от ЭПКД КА**Table 3. Comparative clinical and anamnestic characteristics of patients with coronary heart disease depending on the equivalent density of calcium deposits in the coronary arteries**

Показатель	ЭПКД КА <0,22 мг/мм ³ (n=171)	ЭПКД КА >0,22 мг/мм ³ (n=192)	p
Возраст, лет	60 (55; 65)	61 (57; 64)	0,79
Ожирение, абс. (%)	72 (42,1)	43 (22,4)	0,015
Курение, абс. (%)	47 (27,5)	103 (53,7)	0,00001
Сахарный диабет 2-го типа, абс. (%)	29 (17,0)	51 (26,6)	0,027
Постинфарктный кардиосклероз в анамнезе, абс. (%)	129 (75,4)	150 (78,1)	0,544
Острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, абс. (%)	8 (4,7)	11 (5,7)	0,653
АГ в анамнезе, абс. (%)	157 (91,8)	174 (90,6)	0,689
Стенокардия ФК III, абс. (%)	70 (40,9)	42 (21,9)	0,042
ХСН ФК III, абс. (%)	32 (18,7)	51 (26,5)	0,232
Высокий риск по SYNTAX Score* (>32 баллов), абс. (%)	47 (27,5)	56 (29,2)	0,126
Трехсосудистое поражение КА, абс. (%)	158 (92,4)	111 (57,8)	0,018
Стенозы БЦА>50%, абс. (%)	48 (28,1)	42 (21,9)	0,501
ОП, абс. (%)	27 (31,8)	58 (68,2)	0,002
Т-критерий ШБК	-1,81 (-2,32; -0,99)	-2,12 (-2,92; -1,62)	0,001
Т-критерий в проекции тел поясничных позвонков	-0,93 (-1,41; -0,21)	-1,02 (-1,69; -0,56)	0,04

*Калькулятор SYNTAX Score – анатомическая шкала оценки риска поражения коронарного русла при использовании различных тактик реваскуляризации миокарда у пациентов с многососудистым поражением КА, разработанная в связи с исследованием SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery – Согласованность чрескожного коронарного вмешательства с имплантацией стентов TAXUS и кардиохирургией).

риального русла поставило перед нами задачу сопоставления групп пациентов с высокой и низкой плотностью кальцинатов. Пациентов общей выборки были разделены на 2 группы на основании показателей ЭПКД КА ниже и выше значения медианы 0,22 мг/мм³ (**табл. 3**).

Более высокая ЭПКД КА ассоциировалась с традиционными факторами риска, такими как табакокурение ($r=0,26$; $p<0,001$) и сахарный диабет 2-го типа ($r=0,14$; $p=0,006$), а также с наличием ОС ($r=0,19$; $p<0,001$), снижением Т-критерия бедра ($r=-0,21$; $p<0,001$) и поясничных позвонков ($r=-0,19$; $p<0,001$).

Таблица 4. Выделенные диапазоны значений ЭПКД КА с их качественной характеристикой в зависимости от развития «конечных точек»**Table 4. Identified ranges of values of the equivalent density of calcium deposits in the coronary arteries with their characteristics depending on the development of "end points"**

Интервал ЭПКД	Благоприятный исход, абс. (%), n=211	Неблагоприятный исход, абс. (%), n=124	p	Качественная характеристика интервала
<0,19 мг/мм ³	28 (13,3)	49 (39,6)	0,00001	Неблагоприятный прогноз
0,19–0,21 мг/мм ³	38 (18,0)	19 (15,3)	>0,05	Зона неопределенности
0,21–0,24 мг/мм ³	81 (38,4)	20 (16,1)	0,0002	Благоприятный прогноз
>0,24 мг/мм ³	64 (30,3)	36 (29,0)	>0,05	Зона неопределенности

Таблица 5. Результаты линейного регрессионного анализа предикторов развития «конечных точек» у больных со стабильной ИБС и сопутствующим ОС**Table 5. Results of a linear regression analysis of predictors of the development of "endpoints" in patients with stable coronary artery disease and concomitant osteopenic syndrome**

Показатель	Коэффициент регрессии В	Среднеквадратичная ошибка	Тест Вальда	p	Экспоненциальное значение коэффициента В
ЭПКД КА	-10,667	4,980	4,589	0,032	0,000
Триглицериды	0,765	0,236	10,547	0,001	2,150
Фракция выброса левого желудочка	-0,049	0,018	7,242	0,007	0,952
Стеноз БЦА>30%	0,961	0,363	6,994	0,008	0,383
Константа	2,582	1,608	2,579	0,008	13,229

По результатам динамического пятилетнего наблюдения ККА определили значимое увеличение этого показателя вне зависимости от тяжести поражения по шкале SYNTAX, исходного количества симптомных КА и степени выраженности поражения БЦА. Линейный регрессионный анализ с пошаговым отбором позволил установить, что из всех показателей предиктором прогрессирования ККА оказался только Т-критерий ШБК. Однако плотность депозитов кальция при этом уменьшалась только у больных с исходным ОС (отношение шансов 2,45; 95% доверительный интервал – ДИ 1,38–4,36). Таким образом, у пациентов с исходными нарушениями МПК в отдаленном периоде уменьшение плотности депозитов кальция КА преобладало над их увеличением. Клинико-прогностическая значимость данного феномена потребовала дальнейшего изучения с учетом высокой частоты развития «конечных точек» у пациентов с остеопенией (20,1%) и ОП (34,1%) в сравнении с пациентами без снижения МПК (13,8%; $\chi^2=8,06$; $p=0,01$).

На основании частотного анализа исходного уровня ЭПКД с учетом «конечных точек» были определены диапазоны изменения значений этого показателя у больных с благоприятным и неблагоприятным исходом (табл. 4). У пациентов с ЭПКД КА ниже уровня 0,19 мг/мм³ частота развития «конечных точек» (39,3%) значительно превышала частоту благоприятных исходов (13,4%), диапазон 0,21–0,24 мг/мм³ соответствовал благоприятному прогнозу, а уровень 0,19–0,20 и >0,24 мг/мм³ в равной степени соотносились с наличием и отсутствием неблагоприятных исходов. Уровень ЭПКД КА <0,19 мг/мм³ также был ассоциирован с летальностью в основной группе больных с ИБС (отношение рисков – ОР 2,84; 95% ДИ 1,54–5,25). У больных без поражения некоронарных артерий и стенозами БЦА<30% предсказательная способность этого показателя была выше (ОР 7,8; 95% ДИ 1,59–38,3), чем для пациентов с наличием более значимых стенозов БЦА (>30%; ОР 1,27;

95% ДИ 0,64–2,53). Таким образом, феномен мультифокального атеросклероза вносит поправку в прогноз неблагоприятных исходов, выступая самостоятельным фактором в отношении летальности (ОР 2,51; 95% ДИ 1,30–4,78) и неблагоприятных кардиоваскулярных исходов (ОР 2,19; 95% ДИ 1,53–3,14). При этом не установлено связи летальности ни с КИ КА, ни с оценкой по шкале SYNTAX, ни с Т-критерием, ни с поражением БЦА.

Линейный регрессионный анализ с пошаговым отбором позволил установить, что предикторами неблагоприятных исходов в течение пятилетнего наблюдения явились наличие стенозов БЦА≥30%, низкая сократительная способность левого желудочка, повышенный уровень триглицеридов сыворотки крови и низкая плотность ЭПКД КА (табл. 5).

Результатом анализа в виде бинарной логистической регрессии стала модель определения величины Р – вероятности развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий, которая изменяется в пределах от 0 до 1. Через анализ распределения получены диапазоны разбиения вероятностей неблагоприятного исхода с их качественной характеристикой с позиции риска развития кардиоваскулярных событий. Увеличение расчетной величины Р более 0,5 говорит о высоком риске развития неблагоприятных исходов (ОР 2,45; 95% ДИ 1,96–3,07). Площадь под ROC-кривой при этом AUC=0,841, что свидетельствует о хорошем качестве модели: чувствительность модели равна 81,1%, специфичность – 82,4%.

Обсуждение

Кальцификация – важная структурная особенность прогрессирующих атеросклеротических бляшек, которая легко верифицируется при помощи КТ. При этом структура кальциевого депозита может быть весьма вариабельной за счет компактного или рассеянного распределения микрокальцинатов в проекции исследуемого участка кальциноза [9].

Оценка плотности кальциевых депозитов является предметом изучения с позиции ее влияния на стабильность атеросклеротической бляшки и определения прогноза больных с ИБС [10, 11]. Проведенные ранее исследования рентгеновской плотности кальцинатов, измеряемой в единицах Хаунсфилда (НУ), указывают на корреляцию выраженности атерокальциноза как со средними [12], так с пиковыми значениями этого показателя [13]. Однако при этом рентгеновская плотность не отражает характер распределения кальциевых депозитов и является в большей степени параметром для разграничения мягкотканого компонента бляшки от плотных участков кальцификации.

Установленная в настоящем исследовании ассоциация низкой ЭПКД с клиническими проявлениями стенокардии и неблагоприятными исходами в отдаленном периоде после КШ может косвенно свидетельствовать о роли этого показателя в оценке прогрессирования атеросклероза и нестабильности бляшки. Кроме того, с позиции вариабельности плотности бляшки можно в определенной степени объяснить противоречия в оценке влияния кальциноза на прогрессирование ИБС, атеросклероза и развитие осложнений, которые отражены в метаанализе, отмечающем значительную связь между наличием, степенью ККА и смертностью от коронарных причин на фоне несоответствия кальциноза инфаркт-обуславливающей бляшки клиническим проявлениям [14].

Однозначных свидетельств в пользу более тяжелого клинического течения ИБС в зависимости от высокой или низкой плотности кальцинатов на этапе включения пациентов в исследование не обнаружено. При анализе клинических данных об ассоциации ЭПКД с различными факторами установлена прямая связь с наличием сахарного диабета 2-го типа и обратная связь с ожирением. Возможно, это обусловлено активацией процесса кальцификации атеросклеротической бляшки на фоне инсулинорезистентности, которая приводит к тому, что плотность депозитов высока даже при минимальном кальцинозе небольших бляшек КА [15]. Кроме того, по данным некоторых исследователей, увеличение эпикардального жирового депо сопровождается рядом изменений со стороны стенки КА через активацию адипокинов и провоспалительных цитокинов, проатерогенный эффект которых реализуется через воздействие на клетки эндотелия, и запускает каскад воспалительного ответа [16, 17].

Результаты ряда исследований указывают на связь между сердечно-сосудистыми заболеваниями и ОП. Так, T. Collins и соавт. указывают на ассоциацию ИБС и субклинического атеросклероза с низкой костной массой и повышенным риском переломов у пожилых [18]. Отмечается также связь кальциноза аорты и низкой МПК у лиц старше 50 лет [19]. В последние годы все большее внимание уделяют проблеме ОС именно у мужчин и его связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Однако данные литературы не дают однозначного ответа о прогностическом влиянии низкой МПК на развитие и прогрессирование атеросклероза в мужской популяции. Так, S. Beer и соавт., проанализировав данные 623 пациентов мужского пола, отметили отсутствие связи низкой плотности костной ткани с верифицированным атеросклерозом КА [20]. Вместе с тем в исследовании MINOS, включившем 744 пациента мужского пола старше 50 лет, установлено двукратное повышение риска наступления фатальных событий у лиц, имеющих низкие значения МПК [21]. Полученные нами данные о значимо более высоком уровне ККА у мужчин со стабильной ИБС и сопутствующим ОС подтверждают результаты ранее проведенных исследований, показавших

взаимосвязь процессов эктопической сосудистой кальцификации и процессов остеогенеза [22]. Но при этом были также получены парадоксальные данные об отсутствии прогрессирующей кальцификации КА через 5 лет у пациентов с исходным ОП. Не было обнаружено влияния исходной низкой МПК на прогноз больных после КШ. Клинико-диагностические признаки ОП ассоциируются у больных с ИБС с массивными, распространенными и плотными кальцинатами КА, которые не претерпевают существенных изменений в динамике. Несмотря на то, что субклиническое снижение МПК не показало предиктивного значения в оценке отдаленного прогноза после КШ, именно остеопения, наряду с прогрессирующей динамикой ККА, ассоциирована с пониженной плотностью кальцинатов.

Включение в математическую модель риска неблагоприятных событий у больных, перенесших КШ, низкой ЭПКД наряду с низкой фракцией выброса, уровнем триглицеридов и мультифокальным атеросклерозом, свидетельствует о возможном дестабилизирующем влиянии на атеросклеротическую бляшку некомпактного распределения депозитов кальция в ее структуре. С учетом пространственного разрешения КТ дальнейшие исследования будут направлены на верификацию неинвазивной методики оценки структуры кальцинатов как маркера нестабильности субстрата атеросклеротического поражения.

Заключение

Наличие кальцификации коронарного русла и ее количественная оценка имеют значение для стратификации риска при подозрении на ИБС. Однако в отношении когорты больных с клинически манифестированным атеросклерозом КА кальцификация традиционно выступает маркером прогрессирующего поражения. Расширение диагностического спектра количественной оценки ККА с определением качественных характеристик кальциевых депозитов позволит неинвазивным способом оценить структуру бляшки. Получены данные об отрицательной прогностической значимости ЭПКД КА ниже уровня 0,19 мг/мм³ в отношении летальности, повторных инфарктов миокарда и реваскуляризаций у больных, перенесших КШ, независимо от наличия сопутствующего ОС.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации (утверждено 26.11.2012).

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript 11/26/2012.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБНУ «НИИ КПССЗ», Протокол №28 от 26.11.2012. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the Ethics committee of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Protocol No. 28, November 26, 2012). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
БЦА – брахиоцефальные артерии
ДИ – доверительный интервал
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМТ – индекс массы тела
КА – коронарные артерии
КИ – кальциевый индекс
ККА – кальциноз коронарных артерий
КТ – компьютерная томография

КШ – коронарное шунтирование
МПК – минеральная плотность костей
ОП – остеопороз
ОР – отношение рисков
ОС – остеопенический синдром
ФК – функциональный класс
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ШБК – шейка бедренной кости
ЭПКД – эквивалентная плотность кальциевых депозитов

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Наумов А.В. Кальций и витамин D3: от остеопороза до полиморбидности сердечно-сосудистых заболеваний. *Лечащий врач*. 2012;4:36 [Naumov AV. Calcium and Vitamin D3: from osteoporosis to poly morbidity of cardiovascular diseases. *Lechashii vrach*. 2012;4:36 (in Russian)].
2. Кашталап В.В., Хрячкова О.Н., Барбараш О.Л. «Новый» патологический континуум: гипогонадизм, остеопороз и кальцинирующий атеросклероз. Общие факторы формирования и прогрессирования. *Атеросклероз*. 2016;12(4):68-78 [Kashtalap VV, Khryachkova ON, Barbarash OL. "New" pathological continuum: hypogonadism, osteoporosis and calcifying atherosclerosis. General factors of formation and progression. *Atherosclerosis*. 2016;12(4):68-78 (in Russian)].
3. Otsuka F, Sakakura K, Yahagi K, et al. Has our understanding of calcification in human coronary atherosclerosis progressed? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(4):724-36. DOI:10.1161/ATVBAHA.113.302642
4. Pini R, Faggioli G, Fittipaldi S, et al. Relationship between calcification and vulnerability of the carotid plaques. *Ann Vasc Surg*. 2017;44:336-42. DOI:10.1016/j.avsg.2017.04.017
5. Масенко В.Л., Коков А.Н., Семенов С.Е., Барбараш О.Л. Неинвазивная оценка плотности кальциноза коронарных и каротидных артерий у больных сахарным диабетом II типа. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2019;99(6):310-18 [Masenko VL, Kokov AN, Semenov SE, Barbarash OL. Noninvasive evaluation of density of coronary and carotid calcification in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2019;99(6):310-18 (in Russian)]. DOI:10.20862/0042-4676-2018-99-6-310-318
6. Cahalane RM, Barrett HE, O'Brien JM, et al. Relating the mechanical properties of atherosclerotic calcification to radiographic density: A nanoindentation approach. *Acta Biomater*. 2018;80:228-36. DOI:10.1016/j.actbio.2018.09.010
7. Масенко В.Л., Семенов С.Е., Коков А.Н. Атерокальциноз и остеопороз. Связи и условия взаимного влияния. Обзор. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017;6(2):93-102 [Masenko VL, Semenov SE, Kokov AN. Vascular calcification and osteoporosis. The links and conditions interference. Review. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2017;6(2):93-102 (in Russian)]. DOI:10.17802/2306-1278-2017-2-93-102
8. Shen C, Deng J, Zhou R, et al. Relation between bone mineral density, bone loss and the risk of cardiovascular disease in a Chinese cohort. *Am J Cardiol*. 2012;110(8):1138-42. DOI:10.1016/j.amjcard.2012.05.053
9. Deneke T, Grewe PH, Ruppert S, et al. Atherosclerotic carotid arteries – calcification and radio-morphological findings. *Z Kardiol*. 2000;89(2):36-48. DOI:10.1007/s003920070098
10. Kitagawa T, Yamamoto H, Horiguchi J, et al. Characterization of noncalcified coronary plaques and identification of culprit lesions in patients with acute coronary syndrome by 64-slice computed tomography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(2):153-60. DOI:10.1016/j.jcmg.2008.09.015
11. Achenbach S, Raggi P. Imaging of coronary atherosclerosis by computed tomography. *Eur Heart J*. 2010;31(12):1442-8. DOI:10.1093/eurheartj/ehq150
12. Miralles M, Merino J, Busto M, et al. Quantification and characterization of carotid calcium with multi-detector CT-angiography. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006;32(5):561-7. DOI:10.1016/j.ejvs.2006.02.019
13. Hoffmann U, Kwaik DC, Handwerker J, et al. Vascular Calcification in ex vivo Carotid Specimens: Precision and Accuracy of Measurements with Multi-Detector Row CT. *Radiology*. 2003;229(2):375-81. DOI:10.1148/radiol.2292021016
14. Nicoll R, Henein MY. Arterial calcification: friend or foe? *Int J Cardiol*. 2013;167(2):322-7. DOI:10.1016/j.ijcard.2012.06.110
15. Rhee EJ, Kim JH, Park HJ, et al. Increased risk for development of coronary artery calcification in insulin-resistant subjects who developed diabetes: 4-year longitudinal study. *Atherosclerosis*. 2016;245:132-8. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.010
16. Gorter PM, de Vos AM, van der Graaf Y, et al. Relation of epicardial and pericoronary fat to coronary atherosclerosis and coronary artery calcium in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol*. 2008;102(4):380-5. DOI:10.1016/j.amjcard.2008.04.002
17. Lee JJ, Pedley A, Hoffmann U, et al. Visceral and intrahepatic fat are associated with cardiometabolic risk factors above other ectopic fat depots: the Framingham Heart Study. *Am J Med*. 2018;131(6):684-92. DOI:10.1016/j.amjmed.2018.02.002
18. Collins TC, Ewing SK, Diem SJ, et al. Peripheral arterial disease is associated with higher rates of hip bone loss and increased fracture risk in older men. *Circulation*. 2009;119(17):2305-12. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.820993
19. Naves M, Rodriguez-Garcia M, Diaz-Lopez JB, et al. Progression of vascular calcifications is associated with greater bone loss and increased bone fractures. *Osteoporos Int*. 2008;19(8):1161-6. DOI:10.1007/s00198-007-0539-1
20. Beer S, Saely CH, Hoeffle G, et al. Low bone mineral density is not associated with angiographically determined coronary atherosclerosis in men. *Osteoporos Int*. 2010;21(10):1695-701. DOI:10.1007/s00198-009-1103-y
21. Szulc P, Samelson EJ, Kiel DP, Delmas PD. Increased bone resorption is associated with increased risk of cardiovascular events in men: the MINOS study. *J Bone Miner Res*. 2009;24(12):2023-31. DOI:10.1359/jbmr.090531
22. Lin ME, Chen TM, Wallingford MC, et al. Runx2 deletion in smooth muscle cells inhibits vascular osteochondrogenesis and calcification but not atherosclerotic lesion formation. *Cardiovasc Res*. 2016;112(2):606-16. DOI:10.1093/cvr/cvw205

Статья поступила в редакцию/The article received: 18.12.2019

Транстиретиновая амилоидная кардиомиопатия. Особенности гистологической диагностики: дизайн исследования

В.В. Гусельникова^{✉1}, Е.А. Федорова¹, А.Я. Гудкова², М.М. Шавловский¹, Д.Э. Коржевский^{1,2}

¹ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель. Изучить особенности окраски транстиретинового амилоида разными гистохимическими красителями и оценить эффективность их использования для диагностических целей.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили образцы миокарда левого и правого желудочка лиц обоих полов в возрасте старше 70 лет ($n=10$) с иммуногистохимически верифицированным транстиретиновым амилоидозом. Препараты всех отобранных случаев были окрашены Конго красным, ализановым синим, толуидиновым синим и метиловым фиолетовым.

Результаты. В случае транстиретинового амилоидоза миокарда окраска Конго красным по чувствительности и специфичности выявления амилоида сопоставима с иммуногистохимической реакцией. Для верификации присутствия амилоида вместо поляризационной микроскопии может быть использован метод флуоресцентной микроскопии, который дает возможность более надежно определить природу конгофильных скоплений. Применение метода конфокальной микроскопии и функции спектрального разделения позволяет усилить контрастность выявления амилоида за счет элиминирования фоновой флуоресценции мышечной ткани и автофлуоресценции липофусцина. Метод окраски ализановым синим по чувствительности и специфичности обнаружения амилоида сопоставим с Конго красным. При этом он менее трудоемок и позволяет избежать ложноположительных и ложноотрицательных результатов, обусловленных особенностями финальной обработки препаратов. Толуидиновый синий и метиловый фиолетовый проявляют метакроматическое окрашивание при связывании с транстиретиновым амилоидом, что может быть обусловлено биохимическими особенностями амилоида этого типа.

Заключение. Наиболее надежным методом гистохимической диагностики транстиретинового амилоидоза является окраска Конго красным с последующим исследованием препаратов методами флуоресцентной или конфокальной микроскопии. В качестве скринингового метода в диагностических целях может быть применена окраска ализановым синим. Метакроматические красители менее эффективны для диагностики транстиретинового амилоидоза миокарда.

Ключевые слова: транстиретин, транстиретиновый амилоидоз, амилоидоз миокарда, Конго красный, ализановый синий, метакроматизация

Для цитирования: Гусельникова В.В., Федорова Е.А., Гудкова А.Я., Шавловский М.М., Коржевский Д.Э. Транстиретиновая амилоидная кардиомиопатия. Особенности гистологической диагностики: дизайн исследования. Терапевтический архив. 2022;94(4):473–478. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201464

ORIGINAL ARTICLE

Transthyretin amyloid cardiomyopathy. Features of histological diagnosis: study design

Valeriia V. Guselnikova^{✉1}, Elena A. Fedorova¹, Alexandra Ja. Gudkova², Michael M. Shavlovsky¹, Dmitrii E. Korzhevskii^{1,2}

¹Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To compare efficiency and specific features of transthyretin amyloid staining by different histological dyes and thus to assess their suitability for diagnostic purposes.

Materials and methods. Samples of left and right heart ventricles were taken from patients over 70 years-old of both genders ($n=10$) with immunohistochemically verified transthyretin amyloidosis (ATTR). All samples were stained with Congo red, Alcian blue, toluidine blue and methylene violet.

Results. Specificity and sensitivity of Congo red staining was comparable to those of immunohistochemical staining. For verification of amyloid presence after Congo red staining one could use fluorescent microscopy instead of polarization microscopy. It allows a more accurate diagnosis of amyloidosis. Confocal microscopy with spectral unmixing improves detection sensitivity of amyloid by elimination of background fluorescence of muscle tissue and autofluorescence of lipofuscin. Alcian blue staining gives the same result as Congo red. In addition, it's less labor-intensive and free of false-positive and false-negative results caused by final processing of slide preparation. Toluidine blue and methylene violet develop metachromatic staining upon binding to transthyretin fibrils, likely due to specific biochemical features of these fibrils.

Conclusion. The most reliable method for histochemical diagnosis of ATTR is the Congo red staining with subsequent analysis using fluorescence or confocal microscopy. For diagnostic screening, the use of Sodium sulphate-Alcian blue staining method is highly promising. Metachromatic stains are less effective for ATTR diagnosis.

Keywords: transthyretin, transthyretin amyloidosis, cardiac amyloidosis, Congo red, Alcian blue, metachromasia

For citation: Guselnikova VV, Fedorova EA, Gudkova AJa, Shavlovsky MM, Korzhevskii DE. Transthyretin amyloid cardiomyopathy. Features of histological diagnosis: study design. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(4): 473–478. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201464

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Гусельникова Валерия Владимировна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы отд. общей и частной морфологии ФГБНУ ИЭМ. Тел.: +7(981)756-81-05; e-mail: Guselnikova.Valeriia@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9499-8275

[✉]Valeriia V. Guselnikova. E-mail: Guselnikova.Valeriia@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9499-8275

Обоснование

Транстиретиновая амилоидная кардиомиопатия – это заболевание, вызванное отложением в интерстициальной межмышечной соединительной ткани сердца аномально агрегированного белка транстиретина (ТТ). ТТ является белком плазмы крови и в норме выполняет транспортную функцию в отношении гормонов щитовидной железы и витамина А, но при определенных условиях приобретает способность к амилоидогенезу [1, 2]. Известно 2 типа транстиретинового амилоидоза (ТТА): мутантный (наследственный), или ТТАм, и ТТА дикого типа, или ТТАwt. Длительное время считалось, что ТТАwt – это редкое заболевание, однако впоследствии было показано, что среди пациентов старше 80 лет транстиретиновые амилоидные скопления в миокарде обнаруживаются в 25% случаев [3]. В настоящее время общепризнано, что ТТАwt гораздо более распространен, чем предполагалось ранее [4, 5].

Наиболее надежным методом диагностики ТТА в настоящее время остается гистологическое исследование образцов тканей [1, 2, 5–7]. В классической гистологии известен ряд гистохимических красителей, для которых показана способность окрашивать амилоидные фибриллы, однако в диагностической практике для выявления амилоида в тканях принято использовать только краситель Конго красный. При этом отмечено, что данная методика имеет ряд недостатков, которые могут повлиять на результаты исследования [8]. В связи с этим актуальным представляется проведение комплексного анализа, направленного на изучение тинкториальных особенностей транстиретинового амилоида и его способности окрашиваться разными красителями.

Цель исследования – изучить особенности окраски транстиретинового амилоида разными гистохимическими красителями (с использованием нескольких методов визуализации) и оценить эффективность их применения для диагностических целей.

Материалы и методы

Объекты исследования. Материалом для исследования послужили образцы миокарда левого и правого желудочка лиц обоих полов в возрасте старше 70 лет ($n=10$) с диагностированным амилоидозом. Образцы миокарда были получены в результате аутопсии, зафиксированы в 10% забуференном формалине и залиты в парафин по стандартной методике. Парафиновые блоки извлечены из архива НИИ сердечно-сосудистых заболеваний ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова».

Иммуногистохимическое исследование. Для верификации типа амилоидоза на срезах всех имеющихся слу-

чаев была поставлена иммуногистохимическая реакция на агрегированный ТТ с использованием мышиных моноклональных (клон 2Т5С925) антител (разведение 1:600, BioLegend, США).

Гистохимическое исследование. Препараты всех отобранных случаев были окрашены Конго красным, альциановым синим, толуидиновым синим и метиловым фиолетовым. Для окраски Конго красным использовали 0,1% водный раствор красителя (Sigma, США). Окраску препаратов альциановым синим проводили с применением описанного ранее А. Pomerance и соавт. метода SAB (от англ. Sodium sulphate-Alcian Blue – сульфатный альциановый синий) [9]. Для этого применяли альциановый синий 8 GX (Loba Chemie, Австрия). После проведения окрашивания одну часть срезов подкрашивали пикриновой кислотой (насыщенный водный раствор), а другую – 0,5% водным раствором ядерного прочного красного (Sigma Aldrich, США). Для окраски срезов толуидиновым синим использовали методику, предложенную М. Wolman [10]. Для этого применяли 1% раствор толуидинового синего (Acros Organics, США), приготовленный на 50% изопропанол. Для окраски метиловым фиолетовым использовали 0,1% водный раствор метилового фиолетового 5В (Pr. G. Grubler, Германия).

Анализ и фотографирование полученных препаратов проводили при помощи светового микроскопа Leica DM750, флуоресцентного микроскопа Leica DM2500 и конфокального лазерного микроскопа LSM800 (Zeiss, Германия).

Соответствие принципам этики. На проведение исследования имеется разрешение Локального этического комитета ФГБНУ ИЭМ (№3/18 от 22.11.2018). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Результаты

Иммуногистохимическое исследование

В результате постановки иммуногистохимической реакции на агрегированный ТТ продукт реакции обнаружен во всех исследованных случаях ($n=10$). Он был интенсивно окрашен в насыщенный коричневый цвет, а неспецифическое фоновое окрашивание полностью отсутствовало (рис. 1). Размер и количество амилоидных скоплений существенно варьировали. В 1/10 исследованных образцов установлено тотальное амилоидное поражение миокарда: амилоидные массы обнаружены во всех полях зрения и занимают большую часть среза (рис. 1, а). Амилоид был локализован внеклеточно, в интерстиции между функциональными волокнами кардиомиоцитов. В участках отложения амилоидных масс часто наблюдалась дегенерация кардио-

Федорова Елена Анатольевна – канд. биол. наук, науч. сотр. лаб. функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы отд. общей и частной морфологии ФГБНУ ИЭМ. ORCID: 0000-0002-0190-885X

Гудкова Александра Яковлевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии, зав. лаб. кардиомиопатий НИИ сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0003-0156-8821

Шавловский Михаил Михайлович – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. молекулярной генетики человека отд. молекулярной генетики ФГБНУ ИЭМ. ORCID: 0000-0002-2119-476X

Коржевский Дмитрий Эдуардович – д-р. мед. наук, проф., проф. РАН, зав. лаб. функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы отд. общей и частной морфологии ФГБНУ ИЭМ, вед. науч. сотр. лаб. кардиомиопатий НИИ сердечно-сосудистых заболеваний ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0002-2456-8165

Elena A. Fedorova. ORCID: 0000-0002-0190-885X

Alexandra Ja. Gudkova. ORCID: 0000-0003-0156-8821

Michael M. Shavlovsky. ORCID: 0000-0002-2119-476X

Dmitrii E. Korzhevskii. ORCID: 0000-0002-2456-8165

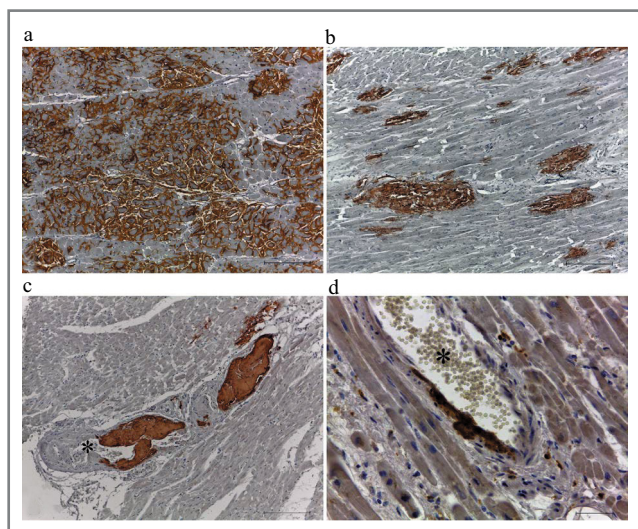


Рис. 1. ТТА миокарда человека. Иммуногистохимическая реакция на агрегированный ТТ, подкраска ядер гематоксилином Эрлиха: *a* – тотальное амилоидное поражение миокарда; *b* – очаговые скопления амилоида в миокарде; *c*, *d* – амилоидные скопления в стенках кровеносных сосудов миокарда.

*Просвет кровеносного сосуда. Масштабный отрезок равен 100 (*a–c*) и 50 μm (*d*).

Fig. 1. Transthyretin amyloidosis of the human myocardium. Immunohistochemical reaction for aggregated transthyretin, staining of nuclei with Ehrlich's hematoxylin: *a* – total amyloid myocardial damage; *b* – focal accumulations of amyloid in the myocardium; *c*, *d* – amyloid accumulations in the walls of myocardial blood vessels.

миоцитов. В 3/10 исследованных случаев обнаружены множественные очаговые скопления амилоида, которые также присутствовали во всех полях зрения, но были разделены участками неповрежденной мышечной ткани (рис. 1, *b*). Во всех остальных случаях амилоидные отложения встречались в виде немногочисленных очаговых скоплений разного размера, которые при микроскопировании присутствовали не во всех полях зрения. В 50% исследованных случаев амилоидные депозиты присутствовали также в стенках кровеносных сосудов миокарда (рис. 1, *c*, *d*).

Проведенный иммуногистохимический анализ позволил установить природу амилоидных скоплений в исследованных образцах миокарда и сделать заключение о том, что все отобранные для исследования случаи ($n=10$) действительно содержат амилоидные агрегаты ТТ.

Гистохимическое исследование

При анализе препаратов, окрашенных Конго красным, амилоидные скопления были идентифицированы во всех исследованных образцах. При микроскопии в проходящем свете эти скопления выглядели как волокнистые агрегаты, окрашенные в розовый цвет (рис. 2, *a*, *b*). Они присутствовали как в интерстициальном пространстве миокарда (рис. 2, *a*), так и в стенке кровеносных сосудов сердца (рис. 2, *b*). Количество, размер и характер распределения амилоидных масс в данном случае соответствовали таковым, описанным при постановке иммуногистохимической реакции на ТТ.

При наблюдении препаратов, окрашенных Конго красным с использованием флуоресцентной микроскопии,

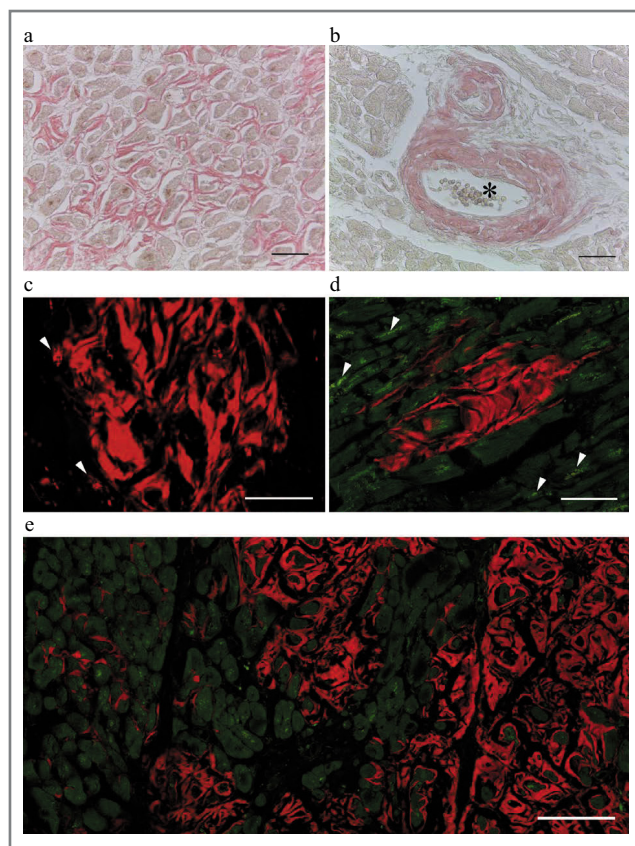


Рис. 2. Амилоидные скопления, окрашенные Конго красным, в миокарде человека. Окрашка 0,1% водным раствором Конго красного: *a*, *b* – световая микроскопия; *c* – флуоресцентная микроскопия; *d*, *e* – конфокальная лазерная микроскопия (spectral unmixing). Для возбуждения флуоресценции Конго красного использовали диодный лазер с длиной волны 561 нм (красный цвет), для возбуждения автофлуоресценции мышечной ткани – диодный лазер с длиной волны 488 нм.

*Просвет кровеносного сосуда, головка стрелки – липофусцин в кардиомиоцитах. Масштабный отрезок равен 50 (*a–d*) и 100 μm (*e*).

Fig. 2. Amyloid aggregates stained with Congo red in the human myocardium. Stained with 0.1% aqueous solution of Congo red: *a*, *b* – light microscopy; *c* – fluorescence microscopy; *d*, *e* – confocal laser microscopy (spectral unmixing). A diode laser with a wavelength of 561 nm (red color) was used to excite the fluorescence of Congo red, and a diode laser with a wavelength of 488 nm was used to excite the autofluorescence of muscle tissue.

отмечено, что конгофильные скопления обладают способностью флуоресцировать в красном диапазоне спектра (рис. 2, *c*). Флуоресценция амилоида, окрашенного Конго красным, характеризуется высокой интенсивностью, что позволяет легко идентифицировать скопления амилоида даже на малом ($\times 10$) увеличении микроскопа. В части проанализированных образцов отмечено присутствие липофусцина – пигмента, который накапливается в кардиомиоцитах при старении и имеет собственную автофлуоресценцию в широком диапазоне видимого спектра (рис. 2, *c*, головка стрелки).

При изучении препаратов методом конфокальной лазерной микроскопии отмечено, что контрастность выявления

амилоида можно увеличить за счет возбуждения автофлуоресценции мышечной ткани сердца и раздельной регистрации автофлуоресценции кардиомиоцитов и специфической флуоресценции конгофильных скоплений (рис. 2, d, e). В этом случае конгофильные скопления (красная флуоресценция) отчетливо выявляются на фоне мышечной ткани, автофлуоресцирующей в зеленой части спектра. Применение функции спектрального разделения (англ. spectral unmixing), доступной в программном обеспечении ZEN 2012 blue edition, позволяет также разделить специфический сигнал (флуоресценцию амилоидных скоплений, окрашенных Конго красным) и автофлуоресценцию липофусцина, которому программа присваивает цвет, отличный от специфического сигнала (рис. 2, d, e, головка стрелки).

При анализе препаратов, окрашенных ализановым синим (по методу SAB) с подкраской пикриновой кислотой, установлено, что амилоидные скопления в этом случае имеют бирюзовый цвет, в то время как мышечная ткань сердца окрашена в желтый (рис. 3, a). Более контрастное окрашивание амилоида можно получить, используя для подкраски препаратов краситель ядерный прочный красный. В этом случае скопления амилоида приобретают насыщенный синий цвет на фоне красновато-розового окрашивания мышечной ткани сердца (рис. 3, b). Высокая контрастность окраски в данном случае позволяет выявлять даже мелкие скопления амилоида на малом ($\times 10$) увеличении микроскопа.

При использовании толуидинового синего транстиретиновые отложения амилоида в миокарде окрашиваются метакроматически (рис. 3, c, d). Амилоидные депозиты, локализованные в интерстиции, характеризуются светло-фиолетовой окраской (рис. 3, c). Цвет скоплений амилоида в стенках кровеносных сосудов варьирует от светлого темно-фиолетового (рис. 3, d). Ядра клеток окрашиваются толуидиновым синим ортокроматически (в синий цвет). Фоновое окрашивание мышечной ткани полностью отсутствует. Отмечено, что использованная методика окраски толуидиновым синим также позволяет обнаруживать тучные клетки миокарда, гранулы которых приобретают в данном случае метакроматическое окрашивание (рис. 3, c, стрелка).

На препаратах, окрашенных метиловым фиолетовым, амилоидные скопления демонстрируют метакроматическое окрашивание в насыщенный фиолетовый цвет (рис. 3, e, f). Мышечная ткань сердца при этом приобретает насыщенное синее окрашивание, что сильно снижает контрастность выявления интерстициальных скоплений амилоида (рис. 3, e) и затрудняет идентификацию небольших амилоидных депозитов в миокарде. Амилоидные скопления в стенках кровеносных сосудов, окрашенные в фиолетовый цвет, хорошо выявляются за счет полного отсутствия окрашивания самой сосудистой стенки (рис. 3, f).

Обсуждение

В последнее десятилетие стало очевидно, что транстиретиновая амилоидная кардиомиопатия является недооцененной причиной заболеваемости и смертности людей по всему миру [2]. Наиболее надежным способом диагностики этого заболевания в настоящее время считают эндокардиальную биопсию с последующим гистологическим исследованием образцов тканей. «Золотым стандартом» обнаружения амилоида в данном случае служит окраска красителем Конго красным [1, 2]. В последнее время высказывается мнение о том, что Конго красный обладает низкой специфичностью в отношении связывания амилоида, а его широкое использование в клинико-диагностической практике началось с

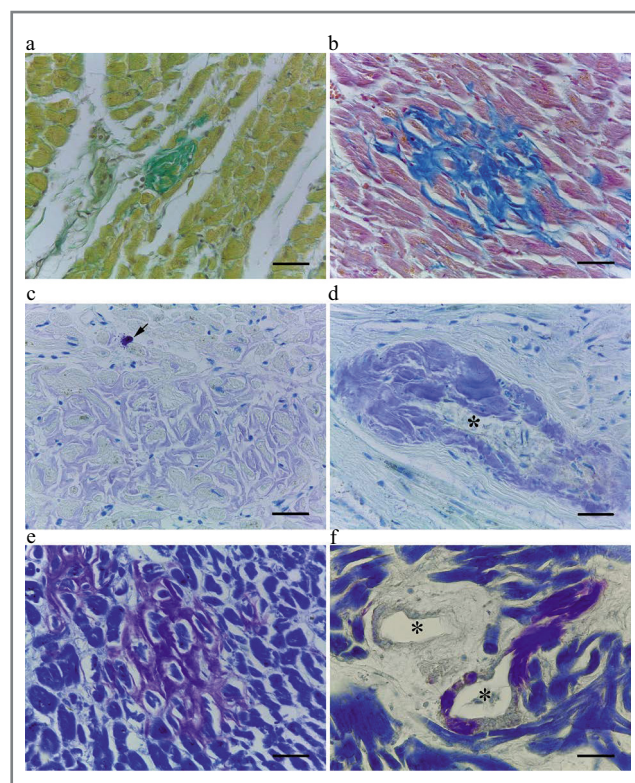


Рис. 3. Амилоидные скопления в миокарде человека, окрашенные разными гистохимическими красителями:

a, b – окраска ализановым синим с подкраской пикриновой кислотой (a) или ядерным прочным красным (b). Амилоид окрашен в бирюзовый (a) или синий (b) цвет; c, d – окраска толуидиновым синим, амилоид окрашен в светло-фиолетовый цвет; e, f – окраска метиловым фиолетовым, амилоид окрашен в насыщенный фиолетовый цвет. Стрелка указывает на тучную клетку с признаками дегрануляции.

*Просвет кровеносного сосуда. Масштабный отрезок равен 50 μm .

Fig. 3. Amyloid accumulations in the human myocardium, stained with different histochemical stains: a, b – Alcian blue stained with picric acid (a) or nuclear strong red (b); amyloid stained turquoise (a) or blue (b); c, d – stained with toluidine blue, amyloid stained light purple; e, f – staining with methylene violet, amyloid is stained in saturated violet. The arrow points to the mast cell with signs of degranulation.

неверного цитирования одной научной статьи, опубликованной в 1927 г. [8]. Полученные нами при использовании Конго красного результаты свидетельствуют о том, что в отношении ТТА сердца этот краситель характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью.

Для подтверждения природы обнаруженных конгофильных скоплений при применении Конго красного традиционно используются методом поляризационной микроскопии [11]. Однако современные исследования показывают, что цвет свечения конгофильных скоплений в поляризованном свете существенно варьирует, и это значительно усложняет интерпретацию полученных результатов [12]. Основываясь на данных собственных исследований, мы полагаем, что более надежным способом верификации амилоида в случае использования Конго красного является метод флуоресцентной микроскопии. Нами продемонстрировано, что

при применении метода флуоресцентной или конфокальной микроскопии конгофильные скопления характеризуются высокой интенсивностью флуоресценции, что позволяет легко идентифицировать даже небольшие скопления амилоида в миокарде. Аналогичные достоинства флуоресцентного метода при окраске Конго красным были отмечены А. Cohen и соавт. [13].

Помимо Конго красного известно еще несколько гистохимических красителей, для которых показана способность окрашивать амилоид. Одним из них является ализановый синий, который в настоящее время в диагностических целях не применяют. А. Pomerance и соавт. впервые использовали метод SAB для идентификации амилоида в миокарде человека и показали, что он более чувствителен по сравнению с другими проанализированными методами (Конго красным, крезильным фиолетовым, тиюфлавином Т) [9]. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что в случае ТТА миокарда метод SAB по чувствительности и специфичности окраски сопоставим с окраской Конго красным. После окраски по методу SAB мы рекомендуем подкрашивать препараты не пикриновой кислотой (как это сделано в оригинальной статье А. Pomerance и соавт. [9]), а красителем ядерным прочным красным. Это позволяет получить значительно более контрастное окрашивание амилоида и дает возможность легко обнаруживать мелкие амилоидные скопления даже на малом увеличении микроскопа.

Использование для выявления амилоида метакроматических красителей, таких как толуидиновый синий и метиловый фиолетовый, относится к концу прошлого века. Согласно результатам исследований тех лет они менее эффективны в отношении выявления амилоида по сравнению с окраской Конго красным [14]. Проведенные нами исследования свидетельствуют о том, что в случае применения этих методов идентификация амилоида затруднена вследствие низкой интенсивности окраски амилоидных скоплений (при использовании толуидинового синего) или высокой интенсивности фоновое окрашивания мышечной ткани сердца (при применении метилового фиолетового). Интересно, что, согласно данным литературы, толуидиновый синий в большинстве случаев дает ортокроматическое (синее) окрашивание амилоида. Лишь в редких ситуациях при использовании этого красителя исследователи наблюдали метакроматическое окрашивание амилоидных депозитов [14]. Нами показано, что в случае ТТА толуидиновый синий всегда дает метакроматическое (фиолетовое) окрашивание амилоидных фибрилл. Вероятно, такое метакроматическое окрашивание обусловлено сульфатированием гликозаминогликанов, связанных с амилоидными фибриллами, что характерно не для всех разновидностей амилоидозов [14, 15].

Заключение

Транстиретиновый амилоид обладает способностью связывать разные гистохимические красители. Среди них для диагностических целей наиболее надежным является использование Конго красного с последующим исследованием препаратов методом флуоресцентной или конфокальной микроскопии. В качестве скринингового метода в диагностических лабораториях может быть применен также метод окрашивания SAB. Метакроматические красители, такие как толуидиновый синий и метиловый фи-

олетовый, менее эффективны для диагностики, однако могут быть использованы в научно-исследовательских целях.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. В работе использовано оборудование Центра коллективного пользования «Микробиом человека» при ФГБНУ ИЭМ. Работа поддержана грантом Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых-кандидатов наук (МК-560.2020.7). Исследование выполнено в рамках Государственного задания Министерства науки и высшего образования России по темам №122020300199-5 и №122020300191-9, а также Государственного задания Минздрава России по теме: «Молекулярно-генетические предикторы и морфофункциональные фенотипы сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка при кардиомиопатиях различного генеза» (Рег. №AAAA-A18-118070690073-2).

Funding source. The work used the equipment of the Center for Collective Use "Human Microbiome" at the Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. The work was supported by a grant from the President of the Russian Federation for state support of young Russian scientists (МК-560.2020.7). The study was carried out within the framework of the State Assignment of the Ministry of Science and Higher Education on topics No. 122020300199-5 and No. 122020300191-9, as well as the State Assignment of the Ministry of Health on the topic: "Molecular genetic predictors and morphofunctional phenotypes of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction in cardiomyopathies of various origins" (Reg. No. AAAA-A18-118070690073-2).

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ ИЭМ (№3/18 от 22.11.2018). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the Local Ethics Committee of Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia (No. 3/18 dated 11/22/2018). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Список сокращений

ТТ – транстиретин
ТТА – транстиретиновый амилоидоз

SAB – Sodium sulphate-Alcian Blue (метод окраски препаратов сульфатным ализановым синим)

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Narotsky DL, Castano A, Weinsaft JW, et al. Wild-type Transthyretin Cardiac Amyloidosis: Novel Insights from Advanced Imaging. *Can J Cardiol*. 2016;32(9):1-10. DOI:10.1016/j.cjca.2016.05.008
2. Halatchev IG, Zheng J, Ou J. Wild-type transthyretin cardiac amyloidosis (ATTRwt-CA), previously known as senile cardiac amyloidosis: clinical presentation, diagnosis, management and emerging therapies. *J Thorac Dis*. 2018;10(3):2034-45. DOI:10.21037/jtd.2018.03.134
3. Cornwell GG 3rd, Murdoch WL, Kyle RA, et al. Frequency and distribution of senile cardiovascular amyloid: a clinicopathologic correlation. *Am J Med*. 1983;75:618-62. DOI:10.1016/0002-9343(83)90443-6
4. Banypersad SM, Moon JC, Whelan C, et al. Updates in cardiac amyloidosis: a review. *J Am Heart Assoc*. 2012;1(2):e000364. DOI:10.1161/JAHA.111.000364
5. Полякова А.А., Семернин Е.Н., Ситникова М.Ю., и др. Транстиретиновый амилоидоз в когорте пациентов с хронической сердечной недостаточностью старческого возраста и долгожителей. *Кардиология*. 2018;58(S2):12-8 [Poliakova AA, Semernin EN, Sitnikova MYu, et al. Transthyretin amyloidosis in a cohort of old and very old patients with chronic heart failure. *Kardiologiya*. 2018;58(S2):12-8 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2390
6. Liu PP, Smyth D. Wild-Type Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. A Missed Cause of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction With Evolving Treatment Implications. *Circulation*. 2016;133(3):245-7. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020351
7. Рамеев В.В., Козловская Л.В., Жданова Е.А., Гудкова К.В. Кардиоренальные взаимосвязи при системном амилоидозе. *Терапевтический архив*. 2013;85(6):51-9 [Rameev VV, Kozlovskaya LV, Zhdanova EA, Gudkova KV. Cardioresenal links in systemic amyloidosis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2013;85(6):51-9 (in Russian)].
8. Yakupova EI, Bobyleva LG, Vikhlyantsev IM, Bobylev AG. Congo Red and amyloids: history and relationship. *Biosci Rep*. 2019;39(1):BSR20181415. DOI:10.1042/BSR20181415
9. Pomerance A, Slavin G, McWatt J. Experience with the sodium sulphate-Alcian Blue stain for amyloid in cardiac pathology. *J Clin Pathol*. 1976;29(1):22-6. DOI:10.1136/jcp.29.1.22
10. Wolman M. Amyloid, its nature and molecular structure. Comparison of a new toluidine blue polarized light method with traditional procedures. *Lab Invest*. 1971;25(2):104-10.
11. 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
12. Howie AJ, Owen-Casey MP. 'Apple-green birefringence' of amyloid stained by Congo red. *Kidney Int*. 2012;82(1):114;author reply 114. DOI:10.1038/ki.2012.89
13. Cohen AS, Calkins E, Levene CI. Studies on experimental amyloidosis. Analysis of histology and staining reactions of casein-induced amyloidosis in the rabbit. *Am J Pathol*. 1959;35:971-89.
14. Elghetany MT, Saleem A. Methods for staining amyloid in tissues: a review. *Stain Technol*. 1988;63(4):201-12. DOI:10.3109/10520298809107185
15. Sridharan G, Shankar AA. Toluidine blue: A review of its chemistry and clinical utility. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2012;16(2):251-5. DOI:10.4103/0973-029X.99081

Статья поступила в редакцию/The article received: 10.04.2020

Гиперлипопротеидемия (а) и повышенный уровень С-реактивного белка как факторы риска стенозирующего мультифокального атеросклероза у пациентов молодого и среднего возраста

Е.А. Клесарева[✉], О.И. Афанасьева, Е.Е. Шерстюк, Н.А. Тмоян, О.А. Разова, А.В. Тюрина, М.И. Афанасьева, М.В. Ежов, С.Н. Покровский

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Гиперлипопротеидемия (а) [гиперЛП(а)] – независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза. Связь между липопротеидом (а) [ЛП(а)] и процессами воспаления в стенке сосуда активно изучается на протяжении последних нескольких лет. С-реактивный белок (СРБ) играет важную роль в сердечно-сосудистых заболеваниях атеросклеротического генеза.

Цель. Проанализировать взаимосвязь между повышенной концентрацией ЛП(а) [гиперЛП(а)], биохимическими и гематологическими маркерами воспаления с ранним развитием стенозирующего ($\geq 50\%$) атеросклероза (АС) в нескольких сосудистых бассейнах (СБ).

Материалы и методы. В данное исследование отобраны 76 пациентов с результатами обследования артерий каротидного бассейна и артерий нижних конечностей (мужчины в возрасте от 18 до 55 лет, женщины от 18 до 60 лет). Все включенные пациенты разделены на 3 группы: со стенозирующим АС только одного СБ (1-я группа, $n=29$); с поражением двух или трех СБ (2-я группа, $n=21$). Контрольная группа – 26 пациентов без ишемической болезни сердца и АС в любом из обследованных СБ. Статины принимали все пациенты 1 и 2-й групп, а также 65% обследованных из контрольной группы. У всех участников исследования в крови определены: концентрация ЛП(а), СРБ, липидный профиль и форменные элементы крови.

Результаты. Пациенты трех групп не отличались по возрасту. В группах с АС (79% в 1-й группе и 85% во 2-й группе) больше мужчин (54% – в контрольной группе). Сахарный диабет (СД) 2-го типа встречался чаще у больных мультифокальным АС. Абсолютное количество моноцитов и лейкоцитов крови, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс так же, как и концентрация ЛП(а), выше у больных 1 и 2-й групп относительно контрольной. Максимально высокий уровень ЛП(а) – 49 [4; 96] мг/дл (Ме [25%; 75%]) – наблюдался у больных АС с поражением нескольких СБ, что в 5 раз выше, чем концентрация ЛП(а) у пациентов контрольной группы (10 [4; 21] мг/дл, $p=0,02$). Уровень СРБ достоверно более высокий во 2-й группе – 7,2 [4,0; 9,7] мг/л – по сравнению с другими группами – 2,5 [1,0; 4,7] мг/л в 1-й группе и 2,9 [1,2; 4,9] мг/л в контрольной группе, $p<0,05$. Концентрация ЛП(а) и СРБ наряду с наличием у пациентов СД 2-го типа независимо от других факторов риска ассоциировалась с мультифокальным АС в молодом и среднем возрасте.

Заключение. Повышенная концентрация ЛП(а) (≥ 30 мг/дл) определяет наличие как изолированного, так и мультифокального стенозирующего АС у пациентов молодого и среднего возраста. Одновременное повышение концентрации как ЛП(а), так и СРБ, а также наличие СД связаны с преждевременным развитием стенозирующего АС сразу в нескольких СБ. Измерение этих показателей у пациентов молодого и среднего возраста позволяет использовать их в качестве биохимических маркеров для оценки вероятности мультифокального поражения сосудистого русла.

Ключевые слова: атеросклероз, липопротеид (а), С-реактивный белок, мультифокальный атеросклероз, системное воспаление, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс

Для цитирования: Клесарева Е.А., Афанасьева О.И., Шерстюк Е.Е., Тмоян Н.А., Разова О.А., Тюрина А.В., Афанасьева М.И., Ежов М.В., Покровский С.Н. Гиперлипопротеидемия (а) и повышенный уровень С-реактивного белка как факторы риска стенозирующего мультифокального атеросклероза у пациентов молодого и среднего возраста. Терапевтический архив. 2022;94(4):479–484. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201454

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Клесарева Елена Александровна – канд. техн. наук, науч. сотр. лаб. проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии. Тел.: +7(977)341-63-53; e-mail: hea@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0682-8699

Афанасьева Ольга Ильинична – д-р биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии. ORCID: 0000-0001-8909-8662

Шерстюк Екатерина Евгеньевна – лаборант-исследователь лаб. проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии. ORCID: 0000-0002-8012-3339

Тмоян Нарек Арамаисович – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. нарушений липидного обмена Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. ORCID: 0000-0002-3617-9343

Разова Оксана Андреевна – науч. сотр. лаб. проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии. ORCID: 0000-0002-1132-2529

Тюрина Александра Вячеславовна – аспирант отд. проблем атеросклероза Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. ORCID: 0000-0003-3505-2487

Афанасьева Марина Ильинична – науч. сотр. лаб. проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии. ORCID: 0000-0002-5725-3805

[✉]Elena A. Klesareva. E-mail: hea@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0682-8699

Olga I. Afanasieva. ORCID: 0000-0001-8909-8662

Ekaterina E. Sherstyuk. ORCID: 0000-0002-8012-3339

Narek A. Tmoyan. ORCID: 0000-0002-3617-9343

Oksana A. Razova. ORCID: 0000-0002-1132-2529

Aleksandra V. Tyurina. ORCID: 0000-0003-3505-2487

Marina I. Afanasieva. ORCID: 0000-0002-5725-3805

The relationship between the level of Lp(a) and the prevalence of atherosclerosis among young patients

Elena A. Klesareva[✉], Olga I. Afanasieva, Ekaterina E. Sherstyuk, Narek A. Tmoyan, Oksana A. Razova, Aleksandra V. Tyurina, Marina I. Afanasieva, Marat V. Ezhov, Sergei N. Pokrovsky

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Background. Hyperlipoproteinemia (a) is an independent and cause risk factor for atherosclerotic cardiovascular diseases (ASCVD). The correlation between lipoprotein (a) – Lp(a) and inflammation in the vessel wall was actively studied during the past few years. C-reactive protein (CRP) plays an important role in ASCVD.

Aim. To analyze the relationship between hyperlipoproteinemia (a), inflammatory markers, and the early development of stenosing atherosclerosis (AS) in several vascular pools.

Materials and methods. 76 patients, 55 men aged 18 to 55 years and 21 women – 18 to 60 years, with the results of instrumental examination of coronary, carotid and lower extremities vascular pools were enrolled. Three groups: with stenosing ($\geq 50\%$) AS of only one (group 1, $n=29$); two or three (group 2, $n=21$) vascular pools. 26 patients without coronary heart disease and AS were included in the control group. All patients in groups 1 and 2 and 65% of those in the control group took statins. The concentrations of Lp(a), CRP, lipids and blood count were determined.

Results. The patients of the three groups did not differ in age. In the groups with AS (79% in group 1 and 85% in group 2), there were more men (relative to 54% in the control group). Diabetes mellitus was more common only in patients with multifocal AS. The absolute number of blood monocytes and leukocytes, the neutrophil-lymphocyte ratio, as well as Lp(a) level were higher in patients of groups 1 and 2 relative to the control. The maximum Lp(a) level (median [25%; 75%]) was observed in patients with lesions of two or more vascular pools vs the control group (49 [4; 96] mg/dL, vs 10 [4; 21] mg/dL, $p=0.02$). The CRP level was significant elevated in patients from group 2 – 7.2 [4.0; 9.7] mg/L, relative to group 1 – 2.5 [1.0; 4.7] mg/L, and the control group 2.9 [1.2; 4.9] mg/L, $p<0.05$. The Lp(a) and CRP concentration, or the presence of diabetes mellitus in patients, regardless of other risk factors, were associated with severe stenosing AS in young and middle age.

Conclusion. An elevated concentration of Lp(a) (≥ 30 mg/dL) determines the presence of both isolated and multifocal stenosing AS in the examined patients. A simultaneous increase in the concentration of both Lp(a) and CRP, as well as the presence of diabetes mellitus, are associated with the premature development of stenosing atherosclerotic lesions in several vascular regions at once. Measurement of these predictors in young and middle-aged patients makes it possible to use them as biochemical markers to assess the likelihood of multifocal lesions of the vascular pool.

Keywords: atherosclerosis, lipoprotein (a), C-reactive protein, multifocal atherosclerosis, systemic inflammation, neutrophil to lymphocyte ratio

For citation: Klesareva EA, Afanasieva OI, Sherstyuk EE, Tmoyan NA, Razova OA, Tyurina AV, Afanasieva MI, Ezhov MV, Pokrovsky SN. The relationship between the level of Lp(a) and the prevalence of atherosclerosis among young patients. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(4):479–484. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201454

Введение

Атеросклероз (АС) представляет собой распространенное системное хроническое заболевание с элементами воспаления артерий крупного и среднего калибра, вызванное нарушением липидного обмена, приводящее к отложению липидов в стенке сосудов с формированием атеросклеротических бляшек. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) атеросклеротического генеза и связанные с ними осложнения занимают лидирующие позиции среди причин смертности, несмотря на усилия научного сообщества. Многочисленные исследования последних лет демонстрируют сложность и многофакторность данного заболевания. По распространенности поражения атеросклеротическую болезнь можно подразделить на изолированный, затрагивающий только коронарные (ишемическая болезнь сердца – ИБС), только сонные артерии (цереброваскулярная болезнь) или только артерии нижних конечностей (перемежающаяся хромота), и мультифокальный АС с поражением двух или всех трех указанных сосудистых бассейнов (СБ). Пациенты, перенесшие одно острое ишемическое событие (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, ишемию нижних конечностей), находятся в группе риска развития повторного события не только в исходной локализации, но и в других бассейнах [1]. Течение АС у молодых пациентов протекает более агрессивно, чем у пожилых, с необходимос-

тью более частых хирургических вмешательств и летальными исходами, а также более частой ИБС [2].

Хроническое воспаление является неотъемлемой частью патогенеза АС, и согласно ряду исследований [3, 4] различные биомаркеры воспаления могут предсказать возникновение будущих сердечно-сосудистых событий не только у пациентов с ССЗ, но и у практически здоровых людей. С-реактивный белок (СРБ) – это маркер, повышенный уровень которого, как и наличие хронического воспаления в целом, часто приводит к развитию более тяжелых сердечно-сосудистых событий [5]. Лейкоциты являются основными клетками, вовлеченными в хроническое воспаление при АС. Более высокое значение отношения количества нейтрофилов к лимфоцитам наблюдалось у больных с повышенной скоростью прогрессии, а также распространенностью АС по данным коронароангиографии [6].

Повышенная концентрация в крови липопротеида (а) – ЛП(а) – независимый генетический фактор риска возникновения и развития ССЗ атеросклеротического генеза. Этот ЛП состоит из ЛПНП-подобной частицы, имеющей в своем составе молекулу апоБелка В100 (апоВ100), которая ковалентно связана с другой белковой молекулой – апоБелком (а) [7]. ЛП(а) принадлежит к семейству атерогенных апоВ100-содержащих ЛП, при этом он также обладает тромбогенными свойствами. Каждый 6-й европеец имеет

Ежов Марат Владиславович – д-р мед. наук, гл. науч. сотр., и. о. рук. лаб. нарушений липидного обмена Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. ORCID: 0000-0002-1518-6552

Покровский Сергей Николаевич – д-р биол. наук, проф., гл. науч. сотр., и. о. рук. лаб. проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии. ORCID: 0000-0001-5944-6427

Marat V. Ezhov. ORCID: 0000-0002-1518-6552

Sergei N. Pokrovsky. ORCID: 0000-0001-5944-6427

Таблица 1. Характеристика групп включенных в исследование пациентов**Table 1. Characteristics of patient's group included in the study**

	Без АС (контрольная группа; n=26)	АС	
		изолированный (1-я группа; n=29)	мультифокальный (2-я группа; n=21)
Курение, абс. (%)	17 (65)	23 (79)	19 (90)
Возраст, годы	47±9	49±4	51±7
Мужчины, абс. (%)	14 (54)	23 (79)**	18 (85)*
СД 2-го типа, абс. (%)	2 (8)	1 (3)	8 (38)*
АГ, абс. (%)	9 (34)	5 (17)	3 (14)
ОХС, ммоль/л	5,93±1,99	4,58±1,48**	5,48±3,19
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,16±0,30	1,05±0,32	0,92±0,19*
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,98±1,77	2,69±1,36**	3,43±3,22*
ХС ЛПНПкорр, ммоль/л	3,4 [3; 5]	1,9 [2; 3]**	2,2 [2; 3]*
ТГ, ммоль/л	1,79±0,93	1,87±1,02	2,49±1,92
ЛП(а), мг/дл	10 [4; 2]	20 [5; 7]	49 [4; 96]*
СРБ, мг/л	2,9 [1,2; 4,9]	2,5 [1,0; 4,7]	7,2 [4,0; 9,7]*

Примечание. Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение или как Ме [25; 75-й перцентиль]; * $p < 0,05$ при сравнении группы с мультифокальным АС с контрольной группой; ** $p < 0,05$ при сравнении группы с изолированным АС с контрольной группой; АГ – артериальная гипертензия.

генотип ЛП(а), который повышает риск возникновения и развития ИБС в 2 раза; повышенный уровень ЛП(а) также увеличивает риск ишемического инсульта и болезни периферических артерий [1].

Цель исследования – анализ взаимосвязи между повышенной концентрацией ЛП(а), биохимическими и гематологическими маркерами воспаления с ранним развитием стенозирующего АС в нескольких СБ.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование, проведенное в одном центре, отобраны 76 пациентов: мужчины в возрасте от 18 до 55 лет и женщины от 18 до 60 лет с результатами инструментального обследования трех СБ. В соответствии с принципами Хельсинкской декларации все пациенты согласились на участие в исследовании и подписали информированное согласие. Наличие атеросклеротической бляшки, вызывающей сужение просвета сосуда на 50% и более, по результатам коронароангиографии или ультразвукового исследования в любом из СБ расценивалось как стенозирующий АС.

В зависимости от количества СБ, имеющих гемодинамически значимые стенозы, все включенные пациенты разделены на 3 группы: больные АС только одного СБ (1-я группа, $n=29$); с поражением двух или трех СБ (2-я группа, $n=21$); в контрольную группу ($n=26$) вошли пациенты без ИБС и АС.

В план биохимического исследования входило определение следующих липидных показателей: концентрации общего холестерина (ОХС), ХС ЛП высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов – ТГ (Bioscop, Германия); рассчитывали ХС ЛП низкой плотности (ЛПНП) и скорректированный ХС ЛПНП – ХС ЛПНПкорр с поправкой на ХС ЛП(а) [8].

Методом твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови определяли концентрации ЛП(а) [9] и СРБ («Вектор-Бест», Россия). Нейтрофильно-лимфоцитарный (НЛИ), лимфоцитарно-моноцитарный (ЛМИ) и тромбоцитарно-лимфоцитарный (ТЛИ) индексы вычисляли

как отношение абсолютного содержания соответствующих показателей общеклинического анализа крови.

Для статистической обработки данных использовали пакет MedCalc 19.5.3. Критерий t Стьюдента применяли для сравнения показателей, имеющих нормальное распределение, а для показателей, не имевших нормального распределения, – непараметрический критерий U Манна-Уитни.

Критерий χ^2 Пирсона использовали для сравнения качественных признаков в разных группах, для изучения связи между исследуемыми параметрами – корреляционный анализ по методу Спирмена (для ранговых переменных) или Пирсона (для непрерывных переменных). Многофакторный анализ выполняли методом логистической регрессии. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В группах с АС (1 и 2-я группы относительно контрольной группы) больше мужчин (79 и 85% против 54% соответственно), однако возрастных различий между группами не обнаружено. Сахарный диабет (СД) 2-го типа встречался достоверно чаще только у больных мультифокальным АС. Все больные, страдающие стенозирующим АС (1 и 2-я группы), и большинство (65%) лиц из контрольной группы принимали статины (табл. 1). Концентрация ЛП(а) (Ме [25%; 75%]) выше в группах с АС и максимальна у больных с мультифокальным поражением (2-я группа), пятикратно превышая аналогичный показатель в контрольной группе (49 [4; 96] мг/дл и 10 [4; 21] мг/дл, $p=0,02$); рис. 1.

Концентрация ЛП(а) связана с количеством пораженных стенозирующим АС СБ ($r=0,33$; $p=0,004$ по результатам корреляционного анализа по методу Спирмена).

Кроме того, результаты анализа кривых операционных характеристик (ROC-анализа), пороговый уровень ЛП(а) ≥ 30 мг/дл показали высокую чувствительность (71%), специфичность (72%) относительно наличия у обследованных пациентов СА в двух и более СБ (прогностическая модель обладала хорошим качеством, площадь под

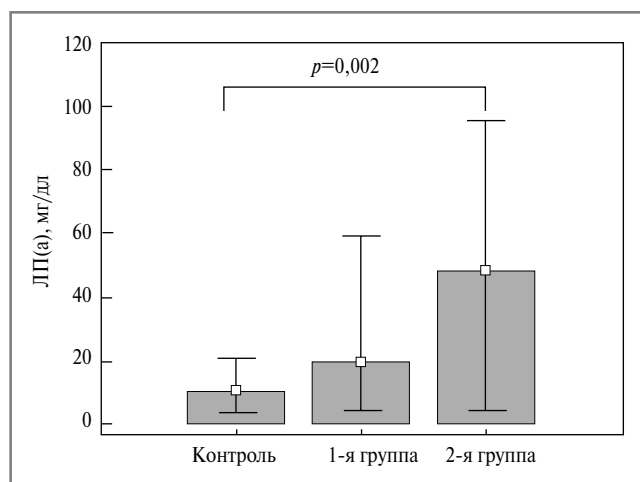


Рис. 1. Концентрация ЛП(а) у обследованных пациентов.

Примечание. Данные представлены как Me [25–75-й перцентиль].

Fig. 1. Lipoprotein (a) concentration in the examined patients.

кривой $AUC=0,71$, $p=0,001$). Тот же пороговый уровень 30 мг/дл и выше со специфичностью 84%, но с меньшей диагностической чувствительностью (53%) связан с наличием стенозирующего АС ($AUC=0,68$, $p<0,01$).

Концентрация СРБ достоверно выше в группе с мультифокальным АС (7,2 мг/л) относительно группы с изолированным поражением (2,5 мг/л, $p=0,01$) и контрольной группы (2,9 мг/л, $p=0,02$); см. табл. 1, и коррелировала с тяжестью атеросклеротического поражения ($r=0,30$, $p=0,02$). Концентрация $СРБ \geq 3,4$ мг/л в сыворотке крови обследованных пациентов с чувствительностью (87%) и специфичностью (68%) ассоциировалась с наличием мультифокального АС у обследованных пациентов ($AUC 0,75$, $p=0,001$). Сочетание гиперлиппротеидемии (а) – гиперЛП(а) (концентрация ЛП(а) ≥ 30 мг/дл) и $СРБ \geq 3,4$ мг/л выявлено у 60% пациентов во 2-й группе (рис. 2) и согласно результатам ROC-анализа позволяло оценить наличие мультифокального АС у обследованных пациентов с чувствительностью 60% и специфичностью 89% ($AUC 0,77$, $p<0,001$).

Абсолютное количество иммунных клеток (моноцитов, лейкоцитов и нейтрофилов) выше у больных стенозирующим АС относительно пациентов из контрольной группы. Анализ гематологических индексов выявил статистически значимые различия между больными АС и без для таких показателей, как НЛИ и ЛМИ (табл. 2), однако корреляционный анализ, проведенный в общей когорте пациентов, выявил только слабую взаимосвязь между наличием у пациентов АС и соотношением нейтрофилов к лимфоцитам ($r=0,23$, $p=0,05$).

Результаты многофакторного регрессионного анализа с включением в модель возраста и классических факторов риска показали, что концентрация ЛП(а) ($r=0,44$, $p=0,01$) и СРБ ($r=0,29$, $p=0,04$) наряду с полом ($r=-0,32$, $p=0,02$), СД 2-го типа ($r=0,46$, $p=0,0007$) и курением ($r=0,31$, $p=0,024$) независимо связаны с увеличением количества пораженных АС сосудов. Увеличение на одну единицу как концентрации ЛП(а) (отношение шансов – ОШ 1,03; 95% доверительный интервал – ДИ 1,01–1,05), так и СРБ (ОШ 1,14; 95% ДИ 1,02–1,28), так же как и наличие СД 2-го типа (ОШ 8,97; 95% ДИ 2,17–32,92; $p<0,05$ для всех показателей), независимо от пола, возраста, курения и ожирения ассоциировалось с преждевременным развитием мультифокального

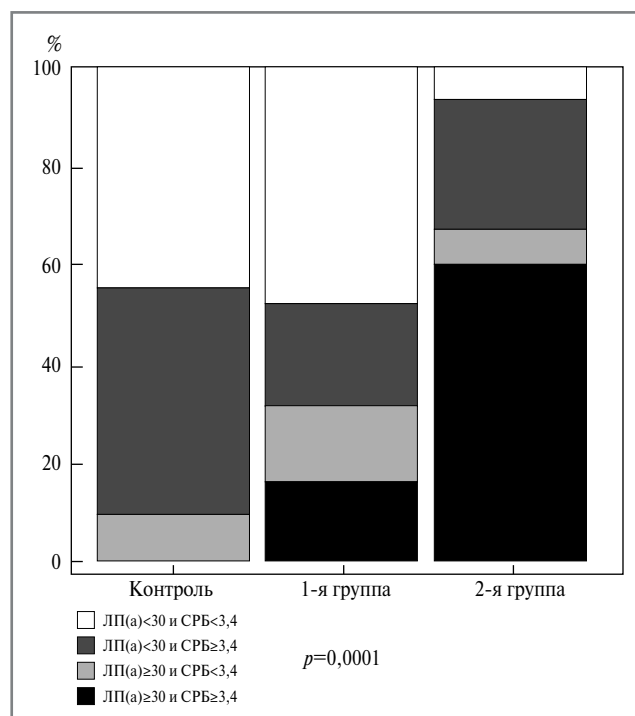


Рис. 2. Повышенная концентрация ЛП(а) и СРБ у пациентов с различной степенью атеросклеротического поражения сосудистого русла.

Fig. 2. Elevated concentrations of Lp(a) and C-reactive protein in patients with varying degrees of atherosclerotic vascular lesions.

АС (прогностическое качество логистической регрессионной модели можно оценить как отличное – площадь под кривой составила 0,93, $p<0,0001$). При наличии у пациента концентрации ЛП(а), превышающей 30 мг/дл, ОШ развития мультифокального АС увеличивается до 9,22 (95% ДИ 1,20–70,88), $p=0,03$.

Обсуждение

Результаты научных исследований последних лет все больше свидетельствуют о том, что нарушение метаболизма липидов, факторы врожденного и приобретенного иммунитета так же, как и хроническое воспаление, играют решающую роль в возникновении и дальнейшем прогрессировании АС [10]. Следует отметить, что ранее нами показано увеличение риска атеросклеротического поражения как изолированного, так и мультифокального при наличии гиперЛП(а) у женщин (средний возраст обследованных составлял 70 лет) [11], что подтвердилось и в данной работе для значительно более молодых пациентов. В британском популяционном исследовании European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk у 18 720 пациентов (средний возраст 59 лет, 45% мужчин) также показана связь концентрации ЛП(а) с ИБС и стенозом артерий нижних конечностей [12]. Н. Сісек и соавт. [13] при сравнении мужчин старше и моложе 65 лет (средний возраст 53 ± 9 лет) и М.В. Ежов и соавт. [14] при исследовании мужчин в возрасте 28–45 лет показали, что гиперЛП(а) – концентрация ЛП(а) ≥ 30 мг/дл – положительно коррелировала с наличием ИБС в более молодом возрасте. Согласно Women's Health Study (средний возраст 54,2 года) риск возникновения сердечно-сосудистых событий в 1,5 раза выше при концентрации ЛП(а) в крови женщин свыше 44 мг/дл [15]. В послед-

Таблица 2. Показатели клеточного состава крови у пациентов в зависимости от наличия и распространенности атеросклеротического поражения

Table 2. Indicators of blood cell composition in patients depending on the presence and prevalence of atherosclerotic lesions

	Без АС (контроль- ная группа; n=26)	АС	
		изолиро- ванный (1-я группа; n=29)	мультифо- кальный (2-я группа; n=21)
Моноциты, тыс./мкл	0,50±0,19	0,59±0,19 ²	0,63±0,22 ¹
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,62±2,24	7,80±2,67 ²	8,5±2,72 ¹
Лимфоциты, тыс./мкл	2,44±0,74	2,41±0,54	2,75±0,73
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	214,08±51,17	240,31±46,45	268,62±74,78
Нейтрофилы, тыс./мкл	3,43±1,74	4,45±2,12 ²	4,88±2,22 ¹
Эозинофилы, тыс./мкл	0,19±0,11	0,22±0,15	0,18±0,13
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,92±0,47	4,94±0,43	4,98±0,59
СОЭ, мм/ч	9,29±8,66	11,04±8,16	15,16±15,52
<i>Гематологические индексы</i>			
ЛМИ	5,09±1,37	4,38±1,26 ²	4,62±1,37
НЛИ	1,46±0,72	1,87±0,80 ²	1,81±0,71 ¹
ТЛИ	91,62±24,4	104,3±30,4	105,8±39,3

Примечание. СОЭ – скорость оседания эритроцитов. Данные приведены как среднее ± стандартное отклонение; ¹p<0,05 при сравнении группы с мультифокальным АС с контрольной группой; ²p<0,05 при сравнении группы с изолированным АС с контрольной группой.

ние годы стало практически очевидным, что гиперЛП(а) является распространенным наследственным нарушением и независимым фактором риска развития ССЗ, что требует разработки подходов для коррекции повышенной концентрации ЛП(а) у таких пациентов [16]. Уровень ЛП(а) должен учитываться при ведении больных АС, прежде всего молодого и среднего возраста. «Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза» от 2019 г. включают измерение концентрации ЛП(а) у каждого взрослого пациента в перечень необходимых параметров для оценки жизненного риска [17].

О том, что хроническое воспаление способствует возникновению и развитию АС, опубликовано множество исследований, согласно которым различные биомаркеры воспаления могут использоваться для предсказания будущих сердечно-сосудистых событий не только у пациентов с ССЗ, но и у практически здоровых людей [5]. В нашей работе мы показали, что гиперЛП(а) и повышенный уровень

СРБ являются маркерами АС в нескольких СБ у пациентов молодого и среднего возраста. Проспективное наблюдение за 32 826 женщинами в исследовании Nurses' Health Study показало, что комбинация высоких уровней ЛП(а) и СРБ в 3 раза увеличивает риск развития ИБС относительно женщин с низкими уровнями данных показателей [18]. В нашем ретроспективном наблюдательном исследовании мы также продемонстрировали, что одновременное присутствие у пациента гиперЛП(а) и СРБ значительно повышает шансы существования стенозирующего АС, особенно в двух и трех СБ в молодом и среднем возрасте. НЛИ является независимым показателем, свидетельствующим о наличии тяжелого АС наряду с глюкозой, возрастом и ЛПВП [19]. В нашем исследовании мы показали, что НЛИ коррелирует с наличием АС и он достоверно выше у пациентов с изолированным или мультифокальным АС.

Закключение

Повышенная концентрация ЛП(а) – ≥30 мг/дл – определяет наличие как изолированного, так и мультифокального стенозирующего АС у обследованных пациентов. Одновременное повышение концентрации как ЛП(а), так и СРБ, а также наличие СД 2-го типа связаны с преждевременным развитием стенозирующего АС сразу в нескольких СБ. Измерение этих показателей у пациентов молодого и среднего возраста позволяет использовать их в качестве биохимических маркеров для оценки вероятности мультифокального поражения сосудистого русла.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

АС – атеросклероз
 ГиперЛП(а) – гиперлипопротеидемия (а)
 ДИ – доверительный интервал
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 ЛМИ – лимфоцитарно-моноцитарный индекс
 ЛП(а) – липопротеид (а)
 ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
 ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
 НЛИ – нейтрофильно-лимфоцитарный индекс

ОШ – отношение шансов
 СБ – сосудистый бассейн
 СД – сахарный диабет
 СРБ – С-реактивный белок
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 ТГ – триглицериды
 ТЛИ – тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс
 ХС – холестерин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Herrington W, Lacey B, Sherliker P, et al. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circ Res*. 2016;118(4):535-46. DOI:10.1161/circresaha.115.307611
- Berard AM, Bedel A, Le Trequesser R, et al. Novel Risk Factors for Premature Peripheral Arterial Occlusive Disease in Non-Diabetic Patients: A Case-Control Study. *Plos One*. 2013;8(3). DOI:10.1371/journal.pone.0037882
- Avan A, Sany SBT, Ghayour-Mobarhan M, et al. Serum C-reactive protein in the prediction of cardiovascular diseases: Overview of the latest clinical studies and public health practice. *J Cell Physiol*. 2018;233(11):8508-25. DOI:10.1002/jcp.26791
- Ridker P. A Test in Context High-Sensitivity C-Reactive Protein. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(6):712. DOI:10.1016/j.jacc.2015.11.037
- Van Wijk DF, Boekholdt SM, Wareham NJ, et al. C-Reactive Protein, Fatal and Nonfatal Coronary Artery Disease, Stroke, and Peripheral Artery Disease in the Prospective EPIC-Norfolk Cohort Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(12):2888-94. DOI:10.1161/atvbaha.113.301736
- Kalay N, Dogdu O, Koc F, et al. Hematologic Parameters and Angiographic Progression of Coronary Atherosclerosis. *Angiology*. 2012;63(3):213-7. DOI:10.1177/0003319711412763
- Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res*. 2016;57(11):1953-75. DOI:10.1194/jlr.R071233
- Dahlen GH. Incidence of Lp(a) among populations. Lipoprotein (a). Ed. AM Scanu. New York: Academic Press, 1990; p. 151-73.
- Афанасьева О.И., Адамова И.Ю., Беневоленская Г.Ф., Покровский С.Н. Иммуноферментный метод определения липопротеида (а). *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1995;120(10):398-401 [Afanasyeva OI, Adamova IYu, Benevolenskaya GF, Pokrovsky SN. An immunoenzyme method for determining lipoprotein (a). *Biulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*. 1995;120(10):398-401 (in Russian)]. DOI:10.1007/bf02444976
- Libby P, Loscalzo J, Ridker PM, et al. Inflammation, Immunity, and Infection in Atherothrombosis JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(17):2071-81. DOI:10.1016/j.jacc.2018.08.1043
- Афанасьева О.И., Тмоян Н.А., Клесарева Е.А., и др. Взаимосвязь концентрации липопротеида (а) и показателей воспаления с мультифокальным атеросклерозом у женщин. *Кардиология*. 2019;59(10):39-48 [Afanasyeva OI, Tmoyan NA, Klesareva EA, et al. The relationship of the concentration of lipoprotein (a) and markers of inflammation with multifocal atherosclerosis in women. *Kardiologiya*. 2019;59(10):39-48 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2019.10.n520
- Gurdasani D, Sjouke B, Tsimikas S, et al. Lipoprotein (a) and Risk of Coronary, Cerebrovascular, and Peripheral Artery Disease The EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(12):3058-65. DOI:10.1161/atvbaha.112.255521
- Cicek H, Bayil S, Zer Y, et al. Comparison of lipoprotein (a) levels between elderly and middle-aged men with coronary artery disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1100:179-84. DOI:10.1196/annals.1395.016
- Ежов М.В., Афанасьева О.И., Камбегова А.А., и др. Роль факторов риска атеросклероза в развитии ишемической болезни у мужчин молодого возраста. *Терапевтический архив*. 2009;81(5):50-3 [Ezhov MV, Afanasyeva OI, Kambegova AA, et al. The role of atherosclerosis risk factors in development of coronary artery disease in young men. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2009;81(5):50-4 (in Russian)].
- Danik JS, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein (a), measured with an assay independent of apolipoprotein (a) isoform size, and risk of future cardiovascular events among initially healthy women. *JAMA*. 2006;296(11):1363-70. DOI: 10.1001/jama.296.11.1363
- Borrelli MJ, Youssef A, Boffa MB, Koschinsky M. New Frontiers in Lp(a)-Targeted Therapies. *Trends Pharmacol Sci*. 2019;40(3):212-25. DOI:10.1016/j.tips.2019.01.004
- 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
- Shai I, Rimm EB, Hankinson SE, et al. Lipoprotein (a) and coronary heart disease among women: beyond a cholesterol carrier? *Eur Heart J*. 2005;26(16):1633-9. DOI:10.1093/eurheartj/ehi222
- Varastehrahan H, Naghedi A, Razavi-Ratki SK, et al. Correlation between neutrophil to lymphocyte ratio and coronary calcium score in CT angiography. NLR and coronary calcification. *Medicina Balear*. 2020;35(2):41-6. DOI:10.3306/medicinabalear.35.02.41

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.10.2020

Новый подход в диагностике поражения легких у пациентов с COVID-19: протокол проведения УЗИ легких в сопоставлении с КТ органов грудной клетки

М.А. Саидова, А.А. Авалян[✉], М.А. Галаева, М.Б. Белькинд

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Разработать протокол ультразвуковой диагностики пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, и оценить диагностические возможности метода в сопоставлении с данными компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки.

Материалы и методы. В исследование включены 59 пациентов с новой коронавирусной инфекцией. С целью выявления изменений легочной ткани, характерных для новой коронавирусной инфекции, применялся специальный протокол ультразвукового исследования (УЗИ) легких, который разработан нами таким образом, чтобы полученные данные посегментно сопоставлялись с результатами КТ легких.

Результаты. При сопоставлении результатов УЗИ легких с данными КТ-диагностики согласно новому протоколу процент поражения легочной ткани при УЗИ легких в среднем по группе составил 70,8% [62,5; 87,5], а по результатам КТ органов грудной клетки – 70,0% [60,0; 72,5] ($p=0,427$). Таким образом, ультразвуковая картина поражения легких практически полностью соответствовала изменениям, выявленным по данным КТ органов грудной клетки. С целью оценки диагностической значимости УЗИ легких в выявлении тяжелого поражения легочной ткани, соответствующей картине КТ-3–4, у обследованных пациентов проведен ROC-анализ, который показал высокую диагностическую ценность УЗИ легких в выявлении тяжелого поражения легочной ткани.

Заключение. В проведенной нами работе разработан новый протокол оценки тяжести поражения легочной ткани по данным УЗИ, который показал высокую диагностическую ценность в выявлении пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией, в сопоставлении с данными КТ. Полученные результаты дают основание рекомендовать данный протокол УЗИ легких как высокочувствительный метод в диагностике тяжести пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. Применение его весьма актуально для динамического обследования больных, особенно в условиях малой доступности КТ.

Ключевые слова: COVID-19, новая коронавирусная инфекция, ультразвуковое исследование легких, компьютерная томография легких
Для цитирования: Саидова М.А., Авалян А.А., Галаева М.А., Белькинд М.Б. Новый подход в диагностике поражения легких у пациентов с COVID-19: протокол проведения УЗИ легких в сопоставлении с КТ органов грудной клетки. Терапевтический архив. 2022;94(4):485–490. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201456

ORIGINAL ARTICLE

A new approach in the diagnosis of lung lesions in patients with COVID-19: lung ultrasound protocol versus CT scan

Marina A. Saidova, Ani A. Avalyan[✉], Mareta A. Galaeva, Mikhail B. Belkind

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To develop a protocol for ultrasound diagnostics of COVID-19 pneumonia and to assess the diagnostic capabilities of the method in comparison with computer tomography (CT).

Materials and methods. The study included 59 patients with a new coronavirus infection. In order to identify changes in the lung tissue characteristic of a new coronavirus infection, we used a special protocol for ultrasound of the lungs, which was developed by us in such a way that the data obtained were compared by segment with the results of CT of the lungs.

Results. When comparing the results of lung ultrasound with the data of CT diagnostics, according to the new protocol, the percentage of lung tissue damage during ultrasound of the lungs averaged 70.8% in the group [62.5; 87.5], and according to the results of CT – 70.0% [60.0; 72.5] ($p=0.427$). Thus, the ultrasound of the lung lesions was almost completely consistent with the changes revealed by CT. In order to assess the diagnostic value of lung ultrasound in identifying severe lung tissue lesions corresponding to CT 3–4, ROC analysis was performed, which showed the high diagnostic value of lung ultrasound in identifying severe lung tissue lesions.

Conclusion. A new protocol was developed for assessing the severity of lung tissue damage according to ultrasound data, which showed a high diagnostic value in detecting COVID-19 pneumonia in comparison with CT. The results obtained give reason to recommend this protocol of ultrasound of the lungs as a highly sensitive method in diagnosing the severity of COVID-19 pneumonia. Its application is very important for dynamic examination of patients, especially in conditions of low availability of CT.

Keywords: COVID-19, new coronavirus infection, lung ultrasound, CT of the lungs

For citation: Saidova MA, Avalyan AA, Galaeva MA, Belkind MB. A new approach in the diagnosis of lung lesions in patients with COVID-19: lung ultrasound protocol versus CT scan. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2022;94(4):485–490. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201456

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Авалян Ани Ашотовна** – мл. науч. сотр. отд. ультразвуковых методов исследования. Тел.: +7(495)414-63-57; e-mail: ani_avalian@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0442-4495

Саидова Марина Абдулатиповна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. ультразвуковых методов исследования. ORCID: 0000-0002-3233-1862

Галаева Марета Алихановна – врач отд. ультразвуковых методов исследования. ORCID: 0000-0002-8097-9030

Белькинд Михаил Борисович – науч. сотр. отд. томографии. ORCID: 0000-0003-4377-5722

✉ **Ani A. Avalyan.** E-mail: ani_avalian@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0442-4495

Marina A. Saidova. ORCID: 0000-0002-3233-1862

Mareta A. Galaeva. ORCID: 0000-0002-8097-9030

Mikhail B. Belkind. ORCID: 0000-0003-4377-5722

Актуальность

В декабре 2019 г. в Китае, провинция Хубэй, г. Ухань, началась вспышка пневмонии, вызванная новой коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2), которая позже идентифицирована как COVID-19 [1]. COVID-19 – это респираторное вирусное заболевание, с клиническими проявлениями, напоминающими вирусную пневмонию (лихорадка, кашель, одышка и др.). Одной из особенностей COVID-19 является высокая контагиозность, в связи с чем за короткий промежуток времени данное заболевание получило широкое распространение по всему миру. К 2 июля 2020 г. из-за глобальной пандемии во всем мире зарегистрировано более 10 млн случаев заболевания COVID-19 и более 500 тыс. случаев летального исхода [2]. Наиболее восприимчивыми к вирусу оказались люди старше 60 лет, особенно при наличии в анамнезе хронических заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной систем, системы кроветворения и др. Основным источником инфекции является не только пациент с клинической симптоматикой заболевания, но и человек, находящийся в инкубационном периоде, и вирусоноситель без клинической симптоматики [3].

Диагноз COVID-19 ставится на основании клинических данных и эпидемиологического анамнеза пациента. При появлении симптомов, характерных для COVID-19, необходимо лабораторное подтверждение диагноза с помощью метода амплификации нуклеиновых кислот как метода полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией [3].

Предварительные данные по диагностике новой коронавирусной инфекции показали, что на сегодняшний день мультиспиральная компьютерная томография (КТ) грудной клетки с высоким разрешением является «золотым стандартом» диагностики поражения легких при COVID-19 [4, 5]. Характерными признаками COVID-19 на мультиспиральной КТ являются: наличие участков уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», ретикулярные изменения и консолидации [4]. В связи с высоким уровнем смертности от новой коронавирусной инфекции возникла острая необходимость в оперативной оценке степени поражения легких у пациентов с COVID-19, что в свою очередь ограничивает применение КТ грудной клетки. Одним из основных ограничений КТ является меньшая доступность метода в отдельных медицинских организациях, городах и регионах, а также недоступность исследования для части пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких [3].

В последние годы показано, что ультразвуковое исследование (УЗИ) легких дает возможность предположить интерстициальные заболевания легких, а также острый респираторный дистресс-синдром различной этиологии [6, 7]. Таким образом, экспертами различных национальных и международных сообществ принято решение, что УЗИ легких может применяться как в качестве высокочувствительного метода диагностики пневмонии, вызванной COVID-19, так и для мониторингирования и дальнейшего наблюдения за пациентами [3, 8, 9].

Цель исследования – разработать протокол ультразвуковой (УЗ) диагностики пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, и оценить диагностические возможности метода в сопоставлении с данными КТ органов грудной клетки.

Материалы и методы

В исследование включены 59 пациентов с новой коронавирусной инфекцией, госпитализированных в перепрофилированный COVID-центр ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». У всех включенных в исследование

Справа				Слева			
$R_{\text{III}} (C_{\text{VI}})$	$R_{\text{V}} (C_{\text{II,IV}})$	$R_{\text{III}} (C_{\text{II,IV}})$	$R_{\text{I}} (C_{\text{III}})$	$L_{\text{I}} (C_{\text{III}})$	$L_{\text{III}} (C_{\text{II,IV}})$	$L_{\text{V}} (C_{\text{II,IV}})$	$L_{\text{VII}} (C_{\text{VI}})$
3	2p	1	0	0	0	2p	3
$R_{\text{VIII}} (C_{\text{X}})$	$R_{\text{VI}} (C_{\text{VIII,IX}})$	$R_{\text{IV}} (C_{\text{IV}})$	$R_{\text{II}} (C_{\text{V}})$	$L_{\text{II}} (C_{\text{IV,V}})$	$L_{\text{IV}} (C_{\text{V}})$	$L_{\text{VI}} (C_{\text{VIII,IX}})$	$L_{\text{VIII}} (C_{\text{X}})$
3	2p	1	0	1	1p	3	3

Плевральный выпот: ☒ Да ☐ Нет Справа ☐ Слева ☒

Примерный объем _____ 150 мл _____

Итоговый балл: 25 (12) сегментов/60–70% поражения (по данным КТ)

Количество зон с субплевральным поражением – 5;
с транслобарным поражением – 7.

Рис. 1. Пример протокола УЗИ легких с оценкой тяжести поражения.

Fig. 1. An example of a lung ultrasound protocol with an assessment of the severity of the lesion.

диагноз COVID-19 подтвержден положительными результатами мазка со слизистой оболочки носоглотки и ротоглотки методом полимеразной цепной реакции. Средний возраст пациентов составил 69 [60; 85] лет.

Из 59 пациентов у 36 (16 женщин и 20 мужчин) проведено тщательное сопоставление данных УЗИ легких с результатами КТ органов грудной клетки. Средний возраст этих пациентов составил 67 [59; 82] лет. Из 36 пациентов 23 старше 60 лет, их возраст составил 72 [60; 84] года.

УЗИ легких проводилось в «красной зоне» врачами УЗ-диагностики с использованием рекомендованных Минздравом России средств индивидуальной защиты. Исследование выполнялось на портативном УЗ-приборе GE Healthcare (США) в положении пациента лежа на боку, на животе и на спине, в В-режиме с использованием конвексного датчика с частотой ультразвука 7–10 МГц для исследования поверхностных структур и частотой 2,5–5 МГц для визуализации глубоко лежащих структур.

При УЗИ легких оценивались наличие А-линий, количество В-линий, признак «стратосферы»/»штрих-код», субплевральные консолидации, гепатизация легких и наличие аэробронхограмм.

С целью выявления изменений легочной ткани, характерных для новой коронавирусной инфекции, применялся специальный протокол, который разработан нами таким образом, чтобы полученные данные посегментно сопоставлялись с результатами КТ легких. Таким образом, на основе разработанного протокола проводилась оценка 16 зон легких: для правого легкого зона R_{I} на УЗИ соответствовала зоне C_{III} на КТ, $R_{\text{II}}-C_{\text{V}}$, $R_{\text{III}}-C_{\text{II,IV}}$, $R_{\text{IV}}-C_{\text{IV}}$, $R_{\text{V}}-C_{\text{II,IV}}$, $R_{\text{VI}}-C_{\text{VIII,IX}}$, $R_{\text{VII}}-C_{\text{VI}}$, $R_{\text{VIII}}-C_{\text{X}}$, а для левого легкого – зона $L_{\text{I}}-C_{\text{III}}$, $L_{\text{II}}-C_{\text{IV,V}}$, $L_{\text{III}}-C_{\text{II,IV}}$, $L_{\text{IV}}-C_{\text{V}}$, $L_{\text{V}}-C_{\text{II,IV}}$, $L_{\text{VI}}-C_{\text{VIII,IX}}$, $L_{\text{VII}}-C_{\text{VI}}$, $L_{\text{VIII}}-C_{\text{X}}$ (рис. 1).

Также нами разработана балльная шкала оценки тяжести поражения легочной ткани с максимальным итоговым баллом, равным 48, что соответствовало 100% поражению легких.

Баллы ставились следующим образом:

- 0 – нормальная аэрация (А-линии);
- 1 – умеренное снижение аэрации (В-линии <50% от УЗ-поля) с ровной плевральной линией;
- 1p – умеренное снижение аэрации (В-линии <50% от УЗ-поля) с неровностью плевральной линии;
- 2 – выраженное снижение аэрации (В-линии <50% от УЗ-поля) с утолщением плевральной линии;

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов (n=36)
Table 1. Clinical characteristics of patients (n=36)

Параметр	Значение
Пол, абс. (%)	
Женщины	16 (44,4)
Мужчины	20 (55,6)
Возраст, лет	67 [59; 82]
Симптомы, абс. (%)	
Повышение температуры тела	33 (91,7)
Кашель	27 (75,0)
Одышка	17 (47,2)
Слабость	23 (63,8)
Диарея	7 (19,4)
Потеря обоняния и вкуса	6 (16,6)

Примечание. Данные представлены в виде числа пациентов и процентов (в скобках), для возраста – в виде медианы с 25 и 75-м процентиллями.

- 2р – выраженное снижение аэрации (В-линии <50% от УЗ-поля) с субплевральными консолидациями;
- 3 – отсутствие аэрации (множественные В-линии – «белое легкое»), транслобарные консолидации, аэробронхограммы.

Следует отметить, что у пациентов, которые находятся в «прон-позиции», проведение УЗИ легких в передних сегментах ($R_{I,II}$ и $L_{I,II}$) затруднено, в то время как у пациентов, подключенных к аппарату искусственной вентиляции легких, проведение УЗИ затруднено в задних сегментах легких ($R_{VII,VIII}$ и $L_{VII,VIII}$). Таким образом, с учетом количества сегментов, доступных для исследования (12 сегментов из 16), итоговый балл меняется (36 баллов из максимальных 48).

КТ грудной клетки выполнялась на томографе Toshiba Aquilion One, в нативную фазу. Толщина среза составила 0,5 мм, напряжение тока на трубке – 120 кВ, сила тока – 150 мА. Лучевая нагрузка на каждого пациента составила в среднем по 1,5–1,8 мЗв на одно исследование. Изображения оценивались на специализированной рабочей станции Vitrea. Каждое исследование анализировалось двумя врачами-рентгенологами.

Также у всех пациентов в сыворотке крови определялась концентрация С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина. В клиническом анализе крови определялась развернутая лейкоцитарная формула.

Статистический анализ данных

Статистический анализ проводился с помощью пакета программ Statistica, версия 10 (StatSoft, США) и Medcalc, версия 5,0. Результаты представлены в виде медианы (Me) с 25 и 75-м процентиллями. Данные между собой сравнивались с помощью параметров непараметрической статистики. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Оценка корреляционных связей между парами количественных признаков осуществлялась с использованием непараметрического рангового коэффициента Спирмена.

Для оценки диагностической значимости УЗИ легких в оценке площади поражения легочной ткани применялся ROC-анализ. В качестве критерия диагностической значимости рассчитывали площадь под ROC-кривой, чувствительность и специфичность разделяющего значения.

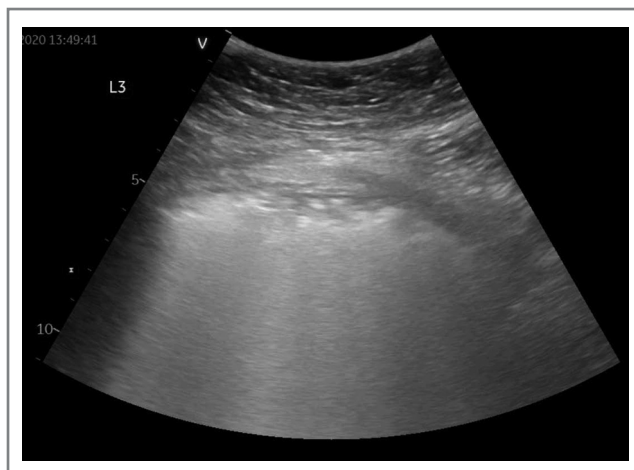


Рис. 2. УЗИ легких у пациента с COVID-19.

На рис. представлены субплевральные консолидации.

Fig. 2. Lung ultrasound in a patient with COVID-19.

The figure shows subpleural consolidations.

Результаты

Из 59 пациентов, включенных в исследование, у 36 проводилось тщательное посегментное сопоставление результатов УЗЛ с данными КТ-диагностики согласно разработанному протоколу.

У всех пациентов ($n=36$) отмечались клинические симптомы COVID-19: повышение температуры тела – у 33 (91,7%) пациентов, кашель – у 27 (75,0%) пациентов, одышка – у 17 (47,2%) пациентов, слабость – у 23 (63,8%) пациентов, диарея – у 7 (19,4%) пациентов, потеря обоняния и вкуса – у 6 (16,6%) пациентов; **табл. 1**.

При сопоставлении результатов УЗЛ легких с данными КТ-диагностики согласно новому протоколу процент поражения легочной ткани при УЗЛ легких в среднем по группе составил 70,8% [62,5; 87,5], а по результатам КТ органов грудной клетки – 70,0% [60,0; 72,5] ($p=0,427$). Таким образом, УЗ-картина поражения легких практически полностью соответствовала изменениям, выявленным по данным КТ органов грудной клетки.

По данным УЗ-протокола у подавляющего большинства ($n=33$; 91,6%) пациентов прослеживались В-линии. У 26/36 (72,2%) пациентов выявлены патологические изменения в легких в виде участков консолидации (**рис. 2**). У 6/36 (16,6%) пациентов по данным УЗЛ определялись изменения по типу «белое легкое», что соответствовало картине КТ-3–4 (**рис. 3**). Согласно данным литературы считается, что наличие консолидаций соответствует более тяжелому поражению легких по сравнению с множественными В-линиями [2, 8]. Однако мы, основываясь на собственном опыте, с учетом клинической картины, КТ-диагностики и лабораторных данных отнесли изменения по типу сливных В-линий – «белого легкого» – к наиболее тяжелым поражениям у пациентов с COVID-19. Также к наиболее тяжелому поражению легких можно отнести сочетание отсутствия аэрации («белое легкое») с транслобарными консолидациями и аэробронхограммами.

У небольшого числа (11,1%) пациентов на УЗЛ легких определялись такие признаки, как гепатизация, аэробронхограммы и признак «стратосферы»/штрих-код.

С целью оценки диагностической значимости УЗЛ легких в выявлении тяжелого поражения легочной ткани, соответствующей картине КТ-3–4, у обследованных

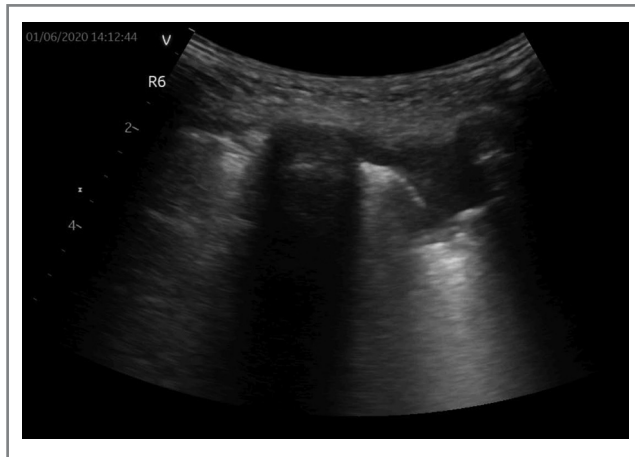


Рис. 3. УЗИ легких у пациента с COVID-19.

На рис. представлены изменения по типу «белое легкое».

Fig. 3. Lung ultrasound in a patient with COVID-19.

The figure shows changes of the "white lung" type.

Таблица 2. Данные корреляционного анализа для маркеров воспаления (СРБ и ИЛ-6) и площадь поражения легочной ткани по данным УЗИ легких у пациентов с COVID-19

Table 2. Correlation analysis data for inflammatory markers (C-reactive protein and interleukin-6) and area of lung tissue damage according to lung ultrasound in patients with COVID-19

	Площадь поражения легочной ткани по данным УЗИ легких	
	Пациенты с COVID-19	
	<i>r</i>	<i>p</i>
СРБ	0,28	<0,05
ИЛ-6	0,37	<0,05

Примечание. Корреляционный анализ Spearman rank R.

больных проведен ROC-анализ. При отрезном значении $\geq 58,0\%$ продемонстрирована высокая диагностическая ценность УЗИ легких в выявлении тяжелого поражения легочной ткани (рис. 4).

При лабораторном исследовании крови у большинства пациентов с COVID-19 отмечалось повышение уровня СРБ, который составил в среднем 108,2 [44,6; 177,6] мг/л, также отмечалось одновременное увеличение концентрации интерлейкина (ИЛ)-6 в среднем до 114,2 [69,1; 2206] пг/мл.

Уровень прокальцитонина в среднем по группе составил 0,25 [0,01; 0,6] мкг/л, что свидетельствовало о низком риске присоединения бактериальной инфекции. Однако следует отметить, что у части пациентов уровень прокальцитонина $>0,5$ мкг/л, что сопровождалось присоединением бактериальной инфекции и, следовательно, более тяжелым течением болезни (COVID-19).

Корреляционный анализ для маркеров воспаления (СРБ и ИЛ-6) и площадь поражения легочной ткани по данным УЗИ легких выявили достоверные положительные корреляционные связи (табл. 2).

Для демонстрации работы нового протокола ниже приводим клинический пример.

Пациентка К., 36 лет, с диагнозом «острый миелоидный лейкоз, астроцитома головного мозга, состояние после уда-

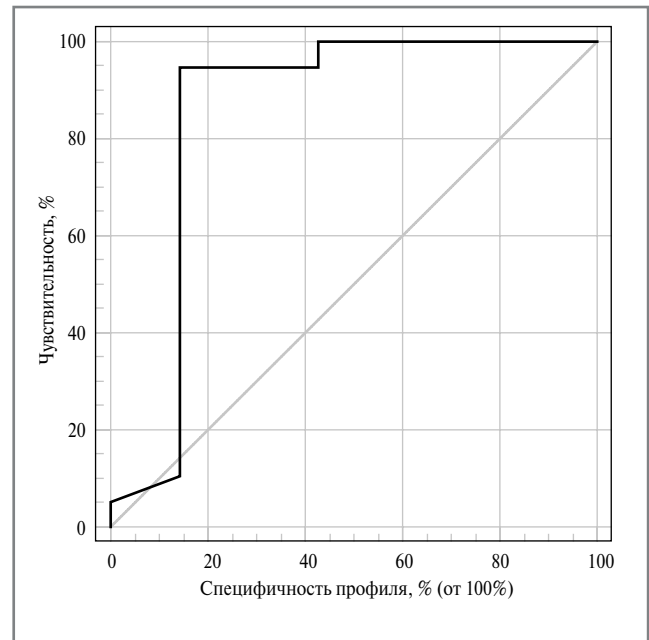


Рис. 4. Диагностическая значимость УЗИ легких в выявлении тяжелого поражения легочной ткани.

Чувствительность составила 94,7%, а специфичность – 85,7% (площадь под кривой – 0,853; 95% доверительный интервал – 0,660–0,959).

Fig. 4. Diagnostic value of lung ultrasound in detecting severe damage to the lung tissue. Sensitivity was 94.7% and specificity was 85.7% (area under the curve, 0.853; 95% confidence interval, 0.660–0.959).

ления опухоли, лучевой и химиотерапии», на протяжении 2 нед находилась в контакте с подтвержденным COVID-19 пациентом. Отмечала повышение температуры тела до 38,2°C с последующей нормализацией в течение недели. Через несколько дней начал беспокоить насморк (ринорея), ощущение потери вкуса и запаха, в связи с чем взят мазок на COVID-19, и с положительным результатом мазка пациентка доставлена в перепрофилированный COVID-центр ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова».

При поступлении: по данным лабораторной диагностики – лимфопения и тромбоцитопения в общем анализе крови, повышение СРБ до 144 мг/л и D-димера до 3316 нг/мл.

По данным УЗИ легких: УЗ-признаки двустороннего инфильтративного поражения легких, выраженного преимущественно в виде крупных транслобарных консолидаций в нижних сегментах обоих легких. В верхних отделах обоих легких отмечаются минимальные изменения (рис. 5).

На КТ органов грудной клетки: двусторонние инфильтративные изменения легких (высокая вероятность COVID-19-пневмонии, нельзя исключить двустороннюю пневмонию смешанного генеза), тяжелая степень поражения легких (КТ-3). Процент поражения легких составляет 60–70%.

В динамике: по данным лабораторной диагностики – лимфопения и тромбоцитопения в общем анализе крови, снижение СРБ до 10 мг/л и D-димера до 885 нг/мл.

По данным УЗИ легких: при повторном УЗИ легких отмечается положительная динамика – уменьшение распространенности и выраженного инфильтративного поражения легких (рис. 6).

На КТ органов грудной клетки: двусторонние участки консолидации и интерстициальных изменений в

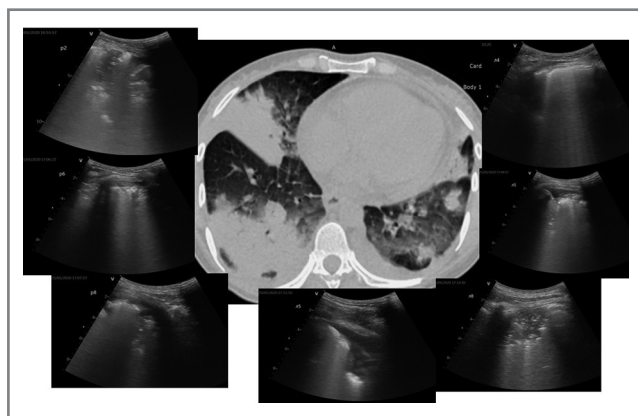


Рис. 5. Сопоставление УЗИ легких с данными КТ согласно разработанному протоколу у пациента с COVID-19 при поступлении в стационар.

Fig. 5. Comparison of lung ultrasound with CT data according to the developed protocol in a patient with COVID-19 upon admission to the hospital.

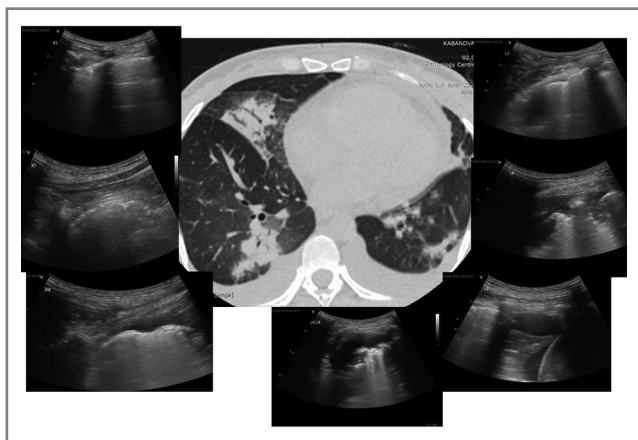


Рис. 6. Сопоставление УЗИ легких с данными КТ согласно разработанному протоколу у пациента с COVID-19 в динамике.

Fig. 6. Comparison of lung ultrasound with CT data according to the developed protocol in a patient with COVID-19 in dynamics.

паренхиме легких смешанного характера. Описанные изменения соответствуют среднетяжелой степени поражения (КТ-2); положительная динамика (рис. 6).

Обсуждение

Ранняя диагностика и оказание квалифицированной помощи пациентам с COVID-19 на сегодняшний день являются одними из важных задач здравоохранения [10]. По настоящее время уровень заболеваемости во всем мире остается высоким, что диктует необходимость как дальнейшего изучения COVID-19, так и разработки новых средств лечения и профилактики [3, 11].

Одним из частых клинических проявлений COVID-19 является двусторонняя вирусная пневмония, однако в отличие от других вирусных пневмоний при COVID-19 у большей части пациентов отмечается развитие гиперкоагуляционного синдрома [1, 3, 11].

По данным отечественных и мировых временных рекомендаций, КТ органов грудной клетки обладает высокой

чувствительностью в выявлении пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 [1, 3].

По данным литературы, при невозможности проведения КТ органов грудной клетки рекомендовано проведение УЗИ легких, которое также обладает высокой чувствительностью в выявлении пневмонии, вызванной COVID-19 [3, 12–14]. На сегодняшний день существуют разные протоколы УЗИ легких у пациентов с COVID-19. В проведенной работе нами разработан специальный протокол УЗИ легких, который максимально соответствовал зонам, исследуемым на КТ. Новый протокол УЗИ легких основан с учетом клинической картины, КТ-диагностики и лабораторных данных. Таким образом, в нашем исследовании при оценке площади поражения легочной ткани результаты УЗИ легких сопоставимы с данными КТ.

Проведенный ROC-анализ с чувствительностью 94,7% и специфичностью 85,7% (при отрезном значении $\geq 58,0\%$) показал высокую диагностическую ценность УЗИ легких в выявлении тяжелого поражения легочной ткани.

У всех пациентов отмечалось повышение уровня СРБ и ИЛ-6, которые являются основными маркерами воспаления и коррелируют с тяжестью течения заболевания [3, 11].

В проведенной работе уровень прокальцитонина в среднем по группе находился в пределах референсных значений и составил 0,25 мкг/л. По данным литературы, прокальцитонин при COVID-19 с поражением респираторных отделов легких находится в пределах допустимых значений, а его повышение свидетельствует о присоединении бактериальной инфекции [3].

Заключение

В проведенной нами работе разработан новый протокол оценки тяжести поражения легочной ткани по данным УЗИ, который показал высокую диагностическую ценность в выявлении пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией, в сопоставлении с данными КТ органов грудной клетки. Полученные результаты дают основание рекомендовать данный протокол УЗИ легких как высокочувствительный метод в диагностике тяжести пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. Применение его весьма актуально для динамического обследования больных, особенно в условиях малой доступности КТ.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

ИЛ – интерлейкин

КТ – компьютерная томография

СРБ – С-реактивный белок

УЗ – ультразвуковой

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Association. WHO coronavirus disease dashboard Update of 2020/8/17. Available at: <https://covid19.who.int/>. Accessed: 08.12.2021.
2. Ottaviani S, Franc M, Ebstein E, et al. Lung ultrasonography in patients with COVID-19: comparison with CT. *Clin Radiol*. 2020;75:877.e1e877.e6. DOI:10.1016/j.crad.2020.07.024
3. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Версия 8 (03.09.2020). М., 2020 [Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Ministerstvo zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii. Versiia 8 (03.09.2020). Moscow, 2020 (in Russian)].
4. Chung M, Bernheim A, Mei X, et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*. 2020;295(1):202e7. DOI:10.1148/radiol.2020200230
5. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology*. 2020;200642. DOI:10.1148/radiol.2020200642
6. Bouhemad B, Brisson H, Le Guen M, et al. Bedside Ultrasound Assessment of Positive End-Expiratory Pressure-induced Lung Recruitment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:341-7. DOI:10.1164/rccm.201003-0369OC
7. Mojoli F, Bouhemad B, Mongodi S, Lichtenstein D. Lung Ultrasound for Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(6):701-14. DOI:10.1164/rccm.201802-0236CI
8. Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, et al Proposal for International Standardization of the Use of LungUltrasound for Patients With COVID-19. *J Ultrasound Med*. 2020; 9999:1-7. DOI: 10.1002/jum.15285
9. Сафарова А.Ф., Кобалава Ж.Д., Рачина С.А., и др. Роль и возможности ультразвукового исследования легких у пациентов с коронавирусной пневмонией. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020;29(2):52-6 [Safarova AF, Kobalava ZhD, Rachina SA, et al. The use of lung ultrasound in patients with COVID-19. *Klinicheskaiia farmakologiya i terapiia*. 2020;29(2):52-6 (in Russian)]. DOI:10.32756/0869-5490-2020-2-51-55
10. Chung M, Bernheim A, Mei X, et al. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*. 2020;295:202-7. DOI:10.1148/radiol.2020200230
11. Oliveira BA, Oliveira LC, Sabino EC, Okay TS. SARS-CoV-2 and the COVID-19 disease: a mini review on diagnostic methods. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2020;62:e44:1-8. DOI:10.1590/S1678-9946202062044
12. Soccorsa S, Boccatonda A, Montanari M, et al. Thoracic ultrasound and SARS-COVID-19: a pictorial essay. *J Ultrasound*. 2020;23:217-21. DOI:10.1007/s40477-020-00458-7
13. Smith MJ, Hayward SA, Innes SM, Miller ASC. Point-of-care lung ultrasound in patients with COVID-19 – a narrative review. *Anaesthesia*. 2020;75(8):1096-104. DOI:10.1111/anae.15082
14. Kobalava ZD, Ayten FS, Montoya CFE, et al. A single-center comparative study of lung ultrasound versus chest computed tomography during the COVID-19 era. *Multidiscip Respir Med*. 2021;16(1):766. DOI:10.4081/mrm.2021.766

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.09.2021



OMNIDOCTOR.RU



Провоспалительные лабораторные предикторы пневмонии у больных с ишемическим инсультом: проспективное исследование

А.Г. Кочетов^{1,2}, О.В. Лянг^{3,4}, И.А. Жирова³, О.О. Ивойлов³, Р.Р. Политидис³, Ю.В. Новоженова³

¹АНО ДПО «Институт лабораторной медицины», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

⁴ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Бактериальная пневмония является частым осложнением ишемического инсульта на госпитальном этапе. Поиск прогностических лабораторных маркеров пневмонии остается актуальной задачей, поскольку позволит индивидуализировать подход к лечению и реабилитации пациентов.

Цель. Изучить прогностическую значимость белков острой фазы воспаления и произвести их оценку в качестве ранних предикторов развития пневмонии у пациентов с ишемическим инсультом.

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены 302 пациента в остром периоде ишемического инсульта. Всем пациентам в 1-е сутки болезни методом иммуноферментного анализа определяли С-реактивный белок (СРБ), фактор некроза опухоли α , интерлейкин-6 (ИЛ-6), нейтрофильную эластазу, неоптерин, сывороточный амилоид А (SAA), секретируемую фосфолипазу A_2 (sPLA₂). Статистическая обработка данных произведена при помощи программного обеспечения SPSS и Microsoft Excel (США).

Результаты. На госпитальном этапе пневмония развилась у 82 из 302 пациентов (27,2%; 95% доверительный интервал 22,3–32,3%). По наличию и отсутствию пневмонии значимо различались уровни СРБ, ИЛ-6, sPLA₂, SAA и неоптерина. Пошаговый логистический регрессионный анализ выявил значимость в прогнозе развития пневмонии концентрации ИЛ-6 и СРБ. Пороговое значение концентрации ИЛ-6 составило 3,45 пг/мл (чувствительность – 82,4%, специфичность – 66,7%). Прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) в прогнозе развития пневмонии составила 40%, отрицательного результата (ПЦОР) – 92%. Пороговое значение СРБ составило 1640 мг/л с чувствительностью 65,8% и специфичностью 74,8%. ПЦПР порогового значения концентрации СРБ была равна 45%, ПЦОР – 80%.

Заключение. Измерение концентрации ИЛ-6 и СРБ в 1-е сутки развития ишемического инсульта позволяет определить пациентов с наибольшим риском развития пневмонии на госпитальном этапе. Результаты работы свидетельствуют о необходимости включения показателей СРБ и ИЛ-6 в перечень обязательных лабораторных исследований, которые должны проводиться каждому пациенту с ишемическим инсультом в 1-е сутки от начала болезни.

Ключевые слова: ишемический инсульт, пневмония, биомаркер, С-реактивный белок, интерлейкин-6

Для цитирования: Кочетов А.Г., Лянг О.В., Жирова И.А., Ивойлов О.О., Политидис Р.Р., Новоженова Ю.В. Провоспалительные лабораторные предикторы пневмонии у больных с ишемическим инсультом: проспективное исследование. Терапевтический архив. 2022;94(4):491–496. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201460

Обоснование

В настоящее время ведутся исследовательские работы по поиску биомаркеров во всех направлениях медицины, в том числе в области цереброваскулярной патологии. В силу своих эпидемиологических характеристик ишемический инсульт (ИИ), несомненно, представляется важным объектом, поскольку помимо высокой летальности сопровождается значительной частотой осложнений и инвалидизации, которые в итоге оборачиваются существенными экономическими затратами [1]. Поиск лабораторных биомаркеров, с помощью которых возможно прогнозирование развития осложнений инсульта, остается актуальной задачей, поскольку позволяет индивидуализировать подход к лечению и реабилитации пациентов.

Бактериальная пневмония – одно из наиболее частых осложнений ИИ на госпитальном этапе. По данным разных авторов, она развивается у 26–62% пациентов с ИИ [2, 3]. Основной причиной развития пневмонии служат нарушения глотания и аспирация, также среди причин выделяют парез дыхательных мышц, подавленный кашлевой рефлекс, гиподинамию [4]. Раннее прогнозирование развития пневмонии позволит персонализировать тактику ведения пациента и снизить частоту наступления неблагоприятных исходов. Возможными прогностическими биомаркерами могут стать белки острой фазы воспаления, для части из которых была продемонстрирована значимость при ИИ. Так, С-реактивный белок (СРБ) обладает значимостью в прогнозе исхода инсульта [5–7], служит предиктором неблагоприятного

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Кочетов Анатолий Глебович – д-р мед. наук, проф., ректор АНО ДПО «Институт лабораторной медицины», проф. каф. фармакологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». Тел.: +7(917)504-79-57; e-mail: ag_kochetov@dpo-ilm.ru; ORCID: 0000-0003-3632-291X

Лянг Ольга Викторовна – д-р мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии ФГАОУ ВО РУДН, зав. отд.-нием клинической лабораторной диагностики ФГБУ ЦЛМН. ORCID: 0000-0002-1023-5490

Жирова Ирина Алексеевна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0002-6621-2052

Ивойлов Олег Олегович – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0002-4684-8440

Политидис Рита Романовна – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0002-4228-1694

Новоженова Юлия Владимировна – ассистент каф. госпитальной терапии ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0003-4295-8172

✉ Anatoly G. Kochetov. E-mail: ag_kochetov@dpo-ilm.ru; ORCID: 0000-0003-3632-291X

Olga V. Lyang. ORCID: 0000-0002-1023-5490

Irina A. Zhirova. ORCID: 0000-0002-6621-2052

Oleg O. Ivoylov. ORCID: 0000-0002-4684-8440

Rita R. Politidis. ORCID: 0000-0002-4228-1694

Yulia V. Novozhenova. ORCID: 0000-0003-4295-8172

Proinflammatory laboratory predictors of pneumonia in ischemic stroke patients: prospective study

Anatoly G. Kochetov^{1,2}, Olga V. Lyang^{3,4}, Irina A. Zhironova³, Oleg O. Ivoylov³, Rita R. Politidis³, Yulia V. Novozhenova³

¹Institute of Laboratory Medicine, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

⁴Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russia

Abstract

Background. Bacterial pneumonia is a frequent complication of ischemic stroke at the hospital stage. The search for prognostic laboratory markers of pneumonia remains an urgent task, as it will allow to individualize the approach to the treatment and rehabilitation of such patients. **Aim.** To investigate the prognostic significance of proteins of the acute phase of inflammation, as well as to evaluate them as early predictors of the development of pneumonia in patients with ischemic stroke.

Materials and methods. The study included 302 patients in the acute period of ischemic stroke. C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor α , interleukin-6 (IL-6), neutrophil elastase, neopterin, serum amyloid A (SAA), secreted phospholipase type 2 (sPLA2) were determined in all patients on the first day by enzyme immunoassay. Statistical data processing was carried out using SPSS and Microsoft Excel software (USA). **Results.** At the hospital stage, pneumonia developed in 82/302 patients (27.2%; 95% confidence interval 22.3–32.3%). The levels of CRP, IL-6, sPLA2, SAA and neopterin significantly differed in the presence and absence of pneumonia. Step-by-step logistic regression analysis revealed the significance of IL-6 and CRP concentrations in the prognosis of pneumonia. The threshold value of IL-6 concentration was 3.45 pg/ml (sensitivity – 82.4%, specificity – 66.7%). The prognostic value of a positive result (PPR) in the prognosis of pneumonia was 40%, a negative result (PNR) – 92%. The threshold value of CRP was 1640 mg/l with a sensitivity of 65.8% and a specificity of 74.8%. The PPR of the threshold value of the concentration of CRP was 45%, PNR – 80%.

Conclusion. The measurement of the concentration of IL-6 and CRP on the first day of ischemic stroke makes it possible to identify patients with the greatest risk of pneumonia at the hospital stage. The results of the work indicate the necessity to include CRP and IL-6 in the list of mandatory laboratory tests that should be carried out for each patient with ischemic stroke on the first day from the onset of the disease.

Keywords: ischemic stroke, pneumonia, biomarker, C-reactive protein, interleukin-6

For citation: Kochetov AG, Lyang OV, Zhironova IA, Ivoylov OO, Politidis RR, Novozhenova YuV. Proinflammatory laboratory predictors of pneumonia in ischemic stroke patients: prospective study. *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2022;94(4):491–496. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201460

функционального исхода [8], а повышение его концентрации >7 мг/л взаимосвязано с тяжелым состоянием по NIHSS (шкала инсульта Национального института здоровья – National Institutes of Health Stroke Scale) [9]. Интересным представляется тот факт, что исключение из выборки пациентов с инфекционными осложнениями ИИ не влияет на установленную взаимосвязь СРБ с плохим функциональным исходом [10].

Содержание такого белка острой фазы, как фактор некроза опухоли α (ФНО- α), повышается при ИИ и в высоких концентрациях вызывает расстройства гемодинамики, а также оказывает цитотоксический эффект, что может осложнить течение заболевания [11, 12].

Кроме того, в многочисленных исследованиях была установлена связь повышения концентрации провоспалительного цитокина интерлейкина (ИЛ)-6 с течением инсульта. Концентрация ИЛ-6 коррелировала с объемом очага поражения, риском развития инфекционных осложнений и наступления летального исхода [13, 14].

Еще один маркер воспаления и активации иммунной системы – белок неоптерин, повышение концентрации которого сопряжено с развитием системного воспалительного ответа [15]. Показано, что содержание неоптерина статистически значимо повышается у больных с ИИ и может быть использовано в качестве независимого прогностического маркера функционального исхода и смерти [16].

Локализованная в гранулах нейтрофилов гранулоцитарная (или нейтрофильная) эластаза (НЭ), являющаяся по своей функции протеиназой, при фагоцитозе частично секретируется в окружающее пространство, а при выраженном воспалении может локально повреждать ткани. Установлено, что активность НЭ повышается при инсульте, а особенно – после тромболитической терапии, вследствие чего пациенты после тромболиза могут подвергаться более высокому риску развития инфекционных осложнений [17].

Сывороточный амилоид А (serum amyloid A – SAA) – еще один ранний медиатор воспаления, содержание которого повышается во время острой фазы в 100–1000 раз. Наряду с провоспалительной активностью SAA оказывает и противовоспалительное действие: ингибирует ФНО- α , ИЛ-1, лимфоциты, агрегацию тромбоцитов. Уровень SAA повышен у пациентов с ИИ [18] и служит предиктором у них инфекционных осложнений [19].

В тучных клетках, фибробластах, макрофагах содержится фермент секреторная фосфолипаза A_2 (secreted phospholipase A_2 , sPLA2), которая индуцируется воспалительными цитокинами [20]. Продукты, образующиеся в результате активности sPLA2, участвуют в повреждении нервных клеток при ИИ. В эксперименте было показано, что подавление активности sPLA2 приводит к снижению выраженности оксидативного стресса и степени повреждения гематоэнцефалического барьера [21].

Таким образом, исследования, направленные на изучение прогностической значимости лабораторных тестов и их оценки в качестве биомаркеров, ввиду недостаточности и противоречивости существующей информации продолжают оставаться актуальными и востребованными. Обнаруженные биомаркеры позволят по мере накопления знаний детализировать критерии назначения того или иного вида терапии, провести своевременную подготовку к возможным осложнениям, что, несомненно, повысит эффективность лечения больных с ИИ.

Цель исследования – изучить прогностическую значимость белков острой фазы воспаления и произвести их оценку в качестве ранних предикторов развития пневмонии у пациентов с ИИ.

Материалы и методы

В проспективное исследование включены 302 пациента в остром периоде ИИ.

Таблица 1. Общая клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1. General clinical characteristics of patients included in the study

Показатель		Значение
Всего, <i>n</i> (% от <i>n</i>)		302 (100)
Пол, <i>n</i> (% от <i>n</i>):	Муж.	164 (54,3; 48,7–60)
	Жен.	138 (45,7; 40,1–51,3)
Возраст, лет		69,4 (50–88)
Индекс массы тела, кг/м ²		27,7 (27,0–29,8)
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.		152,1 (Q 139–174)
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.		78,6 (Q 74,4–91)
Частота сердечных сокращений, уд/мин		78,3 (75,4–82,4)
Частота дыхания, в мин		16 (Q 15–19)
Локализация поражения, <i>n</i> (% от <i>n</i>):	Полушария	284 (94; 91,1–96,5)
	Ствол	18 (6; 4,7–10,1)
	Артериальная гипертензия	252 (83,4; 79–87,4)
	Ишемическая болезнь сердца	106 (35,1; 29,8–40,6)
	Нарушения ритма сердца	194 (64,2; 58,8–69,5)
	Хроническая сердечная недостаточность	73 (24,2; 19,5–29,2)
	Инфаркт миокарда в анамнезе	54 (17,9; 13,8–22,4)
Сопутствующие заболевания, <i>n</i> (% от <i>n</i>):	Инсульты в анамнезе	63 (20,9; 16,5–25,6)
	Сахарный диабет	66 (21,9; 17,4–26,7)
	Заболевания периферических сосудов	29 (9,6; 6,5–13,2)
	Балл по NIHSS	11,0 (Q 6–20)
Объем очага, см ³		13,9 (Q 2,8–48,8)
Патогенетический вариант инсульта, <i>n</i> (% от <i>n</i>):	Атеротромботический	93 (28,5; 23,5–33,7)
	Кардиоэмболический	85 (27,5; 22,6–32,7)
	Другой этиологии	136 (44; 38,5–50)

Примечание. Q – значения нижнего и верхнего квартилей.

Критерии включения: острый ИИ, подтвержденный методами нейровизуализации; поступление в 1-е сутки от начала развития болезни; отсутствие острых и хронических заболеваний в стадии декомпенсации.

Критерии исключения: геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака, острые и хронические заболевания в стадии декомпенсации.

Выборка была представлена пожилыми пациентами с избыточной массой тела и сердечно-сосудистой патоло-

Таблица 2. Перечень провоспалительных лабораторных маркеров, использованных в исследовании
Table 2. List of pro-inflammatory laboratory markers used in the study

Лабораторный тест	Производитель набора реагентов	Референтные значения, ед. изм.
СРБ	Bender MedSystems (Австрия)	136–800 мг/л
ФНО-α	Bender MedSystems (Австрия)	<5 пг/мл
ИЛ-6	Bender MedSystems (Австрия)	1,1–14,3 пг/мл
НЭ	Bender MedSystems (Австрия)	29–86 нг/мл
Неоптерин	IBL (Германия)	<10 нмоль/л
SAA	Invitrogen (США)	10–400 нг/мл
sPLA2	Cayman Chemical (США)	25–100 пг/мл

гией различного рода, с полушарным ИИ и состоянием средней степени тяжести. Средняя длительность госпитализации составила 26 сут. Клиническая характеристика участников исследования представлена в **табл. 1**.

Всем пациентам проводилась стандартная базисная терапия в соответствии с порядками и стандартами оказания медицинской помощи. По показаниям осуществлялась специализированная реперфузионная терапия: тромболизис препаратом рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (recombinant tissue plasminogen activator – rt-PA), тромбоэкстракция или их сочетание.

На госпитальном этапе пневмония развилась у 82 из 302 пациентов (27,2%; 95% доверительный интервал – ДИ 22,3–32,3%). По данным литературы, пневмония взаимосвязана с летальностью и тромботическими осложнениями [22]. Медиана дожития по наличию пневмонии составила 15 (95% ДИ 6,93–28,6) сут, при корректировке на наличие тромботических осложнений – 11,0 (95% ДИ 2,25–15,4) сут.

В исследовании определяли лабораторные показатели, представленные в **табл. 2**. В качестве референтных использовали значения, указанные производителем набора реагентов.

Венозную кровь забирали в 1-е сутки от начала развития ИИ в пробирки с активатором свертывания/этилендиаминтетрауксусной кислотой/цитратом натрия в соответствии с инструкцией к набору. Через 30 мин после взятия крови пробирки центрифугировали в течение 15 мин при 1500 g, сыворотку/плазму крови алиquotировали и замораживали при -70°C. Уровни лабораторных показателей определяли методом иммуноферментного анализа с использованием микропланшетного спектрофотометра ASYS ExpertPlus (Великобритания).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программного обеспечения SPSS и Microsoft Excel (США). Описательная статистика непрерывных количественных данных после анализа нормальности распределения представлена в виде среднего значения (*M*) и 95% ДИ (95% ДИ 2,5–97,5%) при нормальном распределении; в виде медианы (*Med*) и значений 25% нижнего и 75% верхнего квартилей (*Q* 25–75%) – при распределении, отличном от нормального. Нормальным принималось распределение, у которого критерий отличия Колмогорова–Смирнова от теоретически нормального

Таблица 3. Описательная статистика провоспалительных лабораторных маркеров, использованных в исследовании (в общей выборке)

Table 3. Descriptive statistics of pro-inflammatory laboratory markers used in the study (in the total sample)

Лабораторный тест	X_{cp}	CD	Md	Q (25–75%)	p^{KS}
НЭ, нг/мл	218	181,1	144	88,7–309	<0,001
СРБ, мг/л	1399	181	1281	800–2027	0,001
ИЛ-6, пг/мл	4,50	834	3,00	1,27–5,61	<0,001
ФНО- α , пг/мл	46,3	5,70	43,6	35,2–54,0	<0,001
sPLA2, пг/мл	7345	25,8	3369	1397–9955	<0,001
SAA, нг/мл	124	24,5	80,3	71,3–159	<0,001
Неоптерин, нмоль/л	13,9	7,6	11,7	6,9–12,2	<0,001

Примечание. X_{cp} – среднее значение, CD – стандартное отклонение, p^{KS} – статистическая значимость отличия от нормального распределения.

распределения был >0,05. Аналитическая статистика для количественных данных с нормальным распределением выполнялась с использованием *t*-теста Стьюдента; для количественных данных с распределением, отличным от нормального, – при помощи критерия суммы рангов Манна–Уитни. Значение вероятности $p < 0,05$ (двусторонняя проверка) демонстрировало статистическую значимость. ДИ для частот и долей рассчитывали методом Уилсона с учетом объема выборки и поправки на непрерывность. Поиск пороговых значений лабораторных маркеров в прогнозе развития пневмонии выполняли методом ROC-анализа. Чувствительность и специфичность пороговых значений определяли по таблице значений и координатам рабочей характеристической кривой (ROC-кривой). Их точность как классификаторов оценивали по площади под ROC-кривой. Прогностичность положительных и отрицательных результатов пороговых значений по развитию пневмонии оценивали с использованием таблицы сопряженности. Анализ рисков проводили методом «латинского квадрата» с расчетом отношения шансов (ОШ) и дополнительных рисков. Значимость переменных в моделях их влияния на

бинарные страты изучали методом пошагового логистического регрессионного анализа. Значение вероятности $P_{\text{Rlog}} < 0,05$ демонстрировало статистическую значимость. Степень и векторность влияния оценивали по значениям экспоненты регрессионного коэффициента B ($\text{Exp} B = \text{ОШ}$), представляющего собой ОШ вероятности бинарного события с учетом 95% ДИ.

Соответствие принципам этики. Работа выполнена в рамках исследования «Лабораторные биомаркеры в прогнозе осложнений и исходов ишемического инсульта», одобренного локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», протокол №178, 22.10.2018. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Результаты

Распределение всех лабораторных показателей значимо отличалось от нормального. Вне зависимости от распределения средние значения и медианы как меры центральной тенденции уровней НЭ, СРБ, ФНО- α , sPLA2 и неоптерина в общей выборке были повышены относительно референтных интервалов. Описательная статистика исследуемых лабораторных показателей представлена в табл. 3.

Применение статистических критериев сравнения по наличию и отсутствию пневмонии не выявило значимых различий только уровней НЭ и ФНО- α . Несмотря на то, что содержание остальных провоспалительных маркеров по этим критериям значимо различалось, при сравнении ДИ, в частности квартилей, использованных в качестве ДИ сравнения, ввиду ненормальности распределения значимых различий не обнаружено (табл. 4).

Последующее использование пошагового логистического регрессионного анализа позволило установить значимость в прогнозе развития пневмонии исходных значений концентрации ИЛ-6 и СРБ: ОШ 1,63 (1,22–2,17; $P_{\text{Rlog}} = 0,001$) и 1,001 (1,000–1,002; $P_{\text{Rlog}} = 0,019$) соответственно. Для них с использованием ROC-анализа были рассчитаны пороговые значения и их характеристики.

Площадь под характеристической кривой в прогнозе развития пневмонии для ИЛ-6 составила 0,747 (95% ДИ 0,655–0,839; $p < 0,001$), что соответствует уровню хорошего классификатора [23]. Пороговое значение по координатам характеристической кривой находилось в пределах референтных значений и составило 3,45 пг/мл с чувствительностью 82,4% и специфичностью 66,7% (рис. 1, а). Прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР)

Таблица 4. Уровни провоспалительных лабораторных маркеров в 1-е сутки заболевания у пациентов с ИИ с наличием и отсутствием пневмонии

Table 4. Levels of pro-inflammatory laboratory markers on the 1st day of illness in patients with ischemic stroke and the presence or absence of pneumonia

Лабораторный тест	Развитие пневмонии				<i>p</i>
	Нет		Да		
	<i>Md</i>	<i>Q</i> (25–75%)	<i>Md</i>	<i>Q</i> (25–75%)	
НЭ, нг/мл	127,7	81,2–372,0	161,9	112,5–221,0	0,526
СРБ, мг/л	1171	733–1712	1967	1097–2500	0,005
ИЛ-6, пг/мл	2,38	1,00–5,32	5,41	3,95–7,31	0,002
ФНО-α, пг/мл	45,1	35,5–56,0	46,3	37,0–56,8	0,615
sPLA2, пг/мл	2317	1066–5303	4360	2488–11798	0,020
SAA, нг/мл	77,90	70,50–150,63	85,20	78,50–180,00	0,046
Неоптерин, нмоль/л	9,60	5,60–12,00	12,10	11,69–12,30	0,001

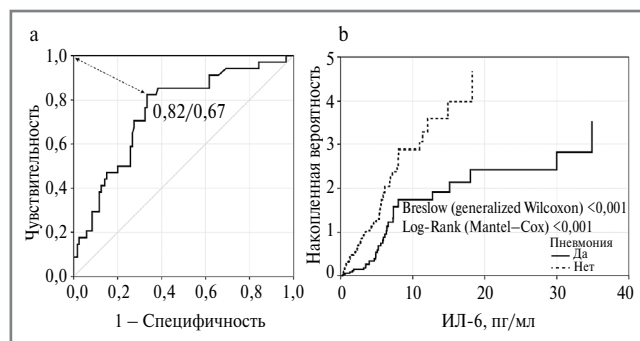


Рис. 1. Характеристическая кривая (а) и кривые риска Каплана–Мейера (b) концентрации ИЛ-6 по развитию пневмонии.

Fig. 1. Characteristic curve (a) and Kaplan–Meyer risk curves (b) of interleukin-6 concentration for the development of pneumonia.

порогового значения концентрации ИЛ-6 в прогнозе развития пневмонии составила 40%, отрицательного результата (ПЦОР) – 92%.

Риск развития пневмонии при концентрации ИЛ-6 >3,45 пг/мл, рассчитанный по таблице сопряженности: ОШ 7,71 (95% ДИ 3,09–19,24; $p < 0,001$).

Кривые риска Каплана–Мейера по группам наличия и отсутствия пневмонии значимо расходились в сторону увеличения частоты развития пневмонии по мере увеличения концентрации ИЛ-6 (рис. 1, b) по раннему критерию Бреслау ($p < 0,001$) и позднему лог-ранговому критерию ($p < 0,001$).

Площадь под характеристической кривой в прогнозе развития пневмонии по концентрации СРБ оказалась равна 0,677 (95% ДИ 0,572–0,783; $p = 0,001$), что соответствует классификатору среднего уровня. Пороговое значение по координатам характеристической кривой было выше референтного предела и составило 1640 мг/л с чувствительностью 65,8% и специфичностью 74,8% (рис. 2, a). ПЦПР порогового значения концентрации СРБ в прогнозе развития пневмонии составила 45%, ПЦОР – 80%.

Риск развития пневмонии при концентрации СРБ >1640 мг/л составил: ОШ 5,71 (95% ДИ 2,61–12,5; $p < 0,001$).

Кривые риска Каплана–Мейера по группам наличия и отсутствия пневмонии также значимо расходились по мере увеличения концентрации СРБ (см. рис. 2, b) по раннему критерию Бреслау ($p = 0,002$) и позднему лог-ранговому критерию ($p = 0,004$).

Обсуждение

Как видно из представленных результатов исследования, значения 5 из 7 лабораторных тестов по мерам центральной тенденции превысили верхнюю границу референтного интервала. Причем уровни 2 (sPLA2, ФНО-α) из этих 5 лабораторных тестов были выше верхней границы в 8 и более раз. Обращает на себя внимание, что наиболее значимые изменения при сравнении полученных ДИ лабораторных тестов с их референтными интервалами по отсутствию пересечения данных интервалов обнаружили для sPLA2, ФНО-α, СРБ, НЭ, что указывает на выраженную активацию воспалительных процессов в ответ на повреждение нервных клеток и эндотелия вследствие оксидативного стресса.

При этом большинство маркеров воспаления не продемонстрировали своей значимости в прогнозе развития

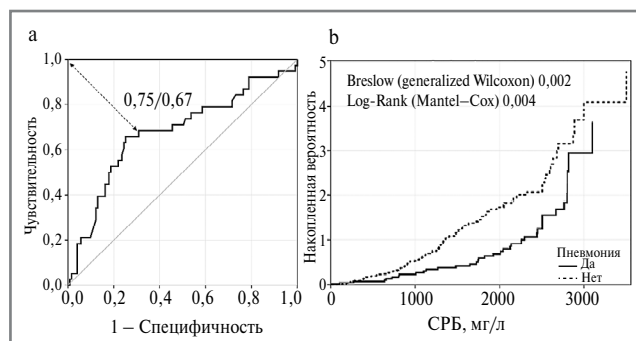


Рис. 2. Характеристическая кривая (а) и кривые риска Каплана–Мейера (b) концентрации СРБ по развитию пневмонии.

Fig. 2. Characteristic curve (a) and Kaplan–Meyer risk curves (b) of CRP concentration for the development of pneumonia.

пневмонии в модели пошаговой логистической регрессии наступления нежелательного события – развития пневмонии. Прогностическая значимость установлена для 2 показателей – СРБ и ИЛ-6, и это позволяет идентифицировать их в качестве провоспалительных предикторов пневмонии при ИИ. Причем уровень ИЛ-6, находился в референтных пределах, что диктует настоятельную необходимость пересмотра референтных значений концентрации ИЛ-6, поскольку выявленное пороговое значение оказалось хорошим классификатором в прогнозе развития пневмонии и не может являться одним из значений референтного интервала.

Определение в качестве биомаркеров развития пневмонии молекул, которые являются в организме активными участниками воспалительных процессов (ИЛ-6 и СРБ), закономерно с точки зрения их биологической роли при воспалении и обусловлено их ранней активацией до развития симптомов пневмонии, т.е. предрасположенностью, вызванной, возможно, уже имеющимися воспалительными процессами.

Заключение

Измерение концентрации ИЛ-6 и СРБ в 1-е сутки заболевания ИИ позволяет идентифицировать пациентов с наибольшей предрасположенностью к развитию пневмонии на госпитальном этапе. Раннее определение концентрации СРБ и ИЛ-6 в настоящее время не входит в перечень обязательных мероприятий для пациентов с ИИ, а проводится лишь в отдельных клинических ситуациях. Результаты нашей работы свидетельствуют о необходимости включения показателей СРБ и ИЛ-6 в перечень рутинных лабораторных исследований, которые должны проводиться каждому пациенту с ИИ в 1-е сутки от начала развития заболевания.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

ДИ – доверительный интервал

ИИ – ишемический инсульт

ИЛ – интерлейкин

НЭ – нейтрофильная эластаза

ОШ – отношение шансов

ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата

ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», протокол №178, 22.10.2018. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, protocol No. 178, 10/22/2018. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

СРБ – С-реактивный белок

ФНО-α – фактор некроза опухоли α

NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) – шкала инсульта

Национального института здоровья

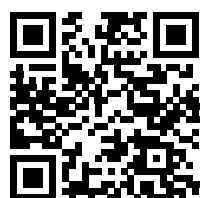
SAA (serum amyloid A) – сывороточный амилоид А

sPLA2 (secreted phospholipase A₂) – секреторная фосфолипаза A₂

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Инсульт: Руководство для врачей. Под ред. Л.В. Стаховской, С.В. Котова. М.: МИА, 2014 [Insult: Rukovodstvo dlya vrachei. Pod red. LV Stakhovskoi, SV Kotova. Moscow: MIA, 2014 (in Russian)].
2. Кутлубаев М.А. Инфекционно-воспалительные осложнения церебрального инсульта. *Клиническая медицина*. 2014;10:66-72 [Kutlubayev MA. Infectious-inflammatory complications of cerebral insulitis. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2014;10:66-72 (in Russian)].
3. Попова Е.А., Орлов С.В., Позднякова М.А., и др. Профилактика и интенсивная терапия пневмоний у больных с ишемическим инсультом. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2007;2:41-4 [Popova EA, Orlov SV, Pozdnjakova MA, et al. Preventive maintenance and intensive therapy of pneumonias in patients with ischemic insult. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2007;2:41-4 (in Russian)].
4. Hannawi Y, Hannawi B, Rao CPV. Stroke-associated pneumonia: Major advances and obstacles. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(5):430-43. DOI:10.1159/000350199
5. Singh P, Singh M, Singh NH, et al. A novel haplotype within C-reactive protein gene influences CRP levels and coronary heart disease risk in Northwest Indians. *Mol Biol Rep*. 2014;41(9):5851-62. DOI:10.1007/s11033-014-3459-0
6. Dawood FZ, Judd S, Howard V, et al. High-Sensitivity C-Reactive Protein and Risk of Stroke in Atrial Fibrillation (from the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study). *Am J Cardiol*. 2016;118(12):1826-30. DOI:10.1016/j.amjcard.2016.08.069
7. Schulz S, Ludike H, Lierath M, Schlitt A. C-reactive protein levels and genetic variants of CRP as prognostic markers for combined cardiovascular endpoint (cardiovascular death, death from stroke, myocardial infarction, and stroke/TIA). *Cytokine*. 2016;88:71-6. DOI:10.1016/j.cyt.2016.08.021
8. Hutanu A, Iancu M, Balasa R. Predicting functional outcome of ischemic stroke patients in Romania based on plasma CRP, sTNFR-1, D-Dimers, NGAL and NSE measured using a biochip array. *Acta Pharmacol Sin*. 2018;39(7):1228-36. DOI:10.1038/aps.2018.26
9. Mazaheri S, Reisi E, Poorolajal J, Ghiasian M. C-Reactive Protein Levels and Clinical Outcomes in Stroke Patients: A Prospective Cohort Study. *Arch Iran Med*. 2018;21(1):8-12.
10. Matsuo R, Ago T, Hata J. Plasma C-Reactive Protein and Clinical Outcomes after Acute Ischemic Stroke: A Prospective Observational Study. *PLoS One*. 2016;11(6):e0156790. DOI:10.1371/journal.pone.0156790
11. Anrather J, Iadecola C. Inflammation and Stroke: An Overview. *Neurotherapeutics*. 2016;13(4):661-70. DOI:10.1007/s13311-016-0483-x
12. Rayasam A, Hsu M, Hernandez G, et al. Contrasting roles of immune cells in tissue injury and repair in stroke: The dark and bright side of immunity in the brain. *Neurochem Int*. 2017;107:104-16. DOI:10.1016/j.neuint.2017.02.009
13. Pusch G, Debrabant B, Molnar T, Gergely F. Early Dynamics of P-selectin and Interleukin 6 Predicts Outcomes in Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(8):1938-47. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.05.005
14. Fahmi RM, Elsaid AF, Ahmed F. Infarction Size, Interleukin-6, and Their Interaction Are Predictors of Short-Term Stroke Outcome in Young Egyptian Adults. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(10):2475-81. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.06.021
15. Murr C, Widner B, Wirleitner B, Fuchs D. Neopterin as a Marker for Immune System Activation. *Curr Drug Metab*. 2002;3(2):175-87. DOI:10.2174/1389200024605082
16. Zeng X, Zhang G, Yang B, et al. Neopterin as a Predictor of Functional Outcome and Mortality in Chinese Patients with Acute Ischemic Stroke. *Mol Neurobiol*. 2016;53(6):3939-47. DOI:10.1007/s12035-015-9310-3
17. Vogelgesang A, Lange C, Blumke L, et al. Ischaemic stroke and the recanalization drug tissue plasminogen activator interfere with antibacterial phagocyte function. *J Neuroinflammation*. 2017;14(1):140. DOI:10.1186/s12974-017-0914-6
18. Shang J, Yamashita T, Fukui Y. Different Associations of Plasma Biomarkers in Alzheimer's Disease, Mild Cognitive Impairment, Vascular Dementia, and Ischemic Stroke. *J Clin Neurol*. 2018;14(1):29-34. DOI:10.3988/jcn.2018.14.1.29
19. Azurmendi L, Lapierre-Fetaud V. Proteomic discovery and verification of serum amyloid A as a predictor marker of patients at risk of post-stroke infection: a pilot study. *Clin Proteomics*. 2017;14:27. DOI:10.1186/s12014-017-9162-0
20. Каминный А.И., Павлунина Т.О., Шувалова Ю.А., Коротаева А.А. Роль секреторной фосфолипазы A2 в развитии атеросклероза. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2012;4(9):63-8 [Kaminnyi AI, Pavlunina TO, Shuvalova JuA, Korotaeva AA. Secretory phospholipase A2 and the development of atherosclerosis. *Atherosclerosis i dislipidemii*. 2012;4(9):63-8 (in Russian)].
21. Hoda MN, Singh I, Singh AK, Khan M. Reduction of lipoxidative load by secretory phospholipase A2 inhibition protects against neurovascular injury following experimental stroke in rat. *J Neuroinflammation*. 2009;6:21. DOI:10.1186/1742-2094-6-21
22. Ji R, Wang D, Shen H, et al. Interrelationship among common medical complications after acute stroke: pneumonia plays an important role. *Stroke*. 2013;44(12):3436-44. DOI:10.1161/STROKEAHA.113.001931
23. Pepe MS. The statistical evaluation of medical tests for classification and prediction. New York, NY: Oxford University Press, 2004.

Статья поступила в редакцию/The article received: 29.10.2021



OMNIDOCTOR.RU

Организирующаяся пневмония как легочное проявление постковидного синдрома: особенности диагностики и лечения

Л.А. Акулкина¹, А.А. Шепалина^{✉1}, А.А. Китбальян^{1,2}, П.П. Потапов^{1,2}, А.С. Моисеев^{1,2}, М.Ю. Бровко¹, В.И. Шоломова¹, С.В. Моисеев^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

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

Аннотация

Лечение пациентов с длительно персистирующими симптомами после перенесенной инфекции COVID-19 является актуальной проблемой для врачей-клиницистов во всем мире. Одним из наиболее значимых проявлений посткоронавирусного синдрома является организирующаяся пневмония, для терапии которой в большинстве случаев назначаются глюкокортикостероиды. В работе представлен клинический случай типичного течения пост-COVID-19-организирующейся пневмонии у пациента без предшествующей легочной патологии. Обсуждаются факторы риска, принципы диагностики и терапевтическая тактика у данной группы пациентов.

Ключевые слова: COVID-19, интерстициальные заболевания легких, организирующаяся пневмония

Для цитирования: Акулкина Л.А., Шепалина А.А., Китбальян А.А., Потапов П.П., Моисеев А.С., Бровко М.Ю., Шоломова В.И., Моисеев С.В. Организирующаяся пневмония как легочное проявление постковидного синдрома: особенности диагностики и лечения. Терапевтический архив. 2022;94(4):497–502. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201452

ORIGINAL ARTICLE

Organizing pneumonia as a pulmonary manifestation of post-COVID syndrome: features of diagnosis and treatment

Larisa A. Akulkina¹, Anastasia A. Shchepalina^{✉1}, Aram A. Kitbalian^{1,2}, Pavel P. Potapov^{1,2}, Alexey S. Moiseev^{1,2}, Mikhail Yu. Brovko¹, Victoria I. Sholomova¹, Sergey V. Moiseev^{1,2}

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Abstract

Treatment of patients with long-term persistent symptoms after COVID-19 is an urgent problem for clinicians around the world. One of the most significant manifestations of post-COVID-19 syndrome is organizing pneumonia that is usually treat with corticosteroids. The paper presents a clinical case of typical course of post-COVID-19 organizing pneumonia in a patient without previous lung disease. Risk factors, diagnostic methods and treatment options in this group of patients are also discuss.

Keywords: COVID-19, interstitial lung disease, organizing pneumonia

For citation: Akulkina LA, Shchepalina AA, Kitbalian AA, Potapov PP, Moiseev AS, Brovko MYu, Sholomova VI, Moiseev SV. Organizing pneumonia as a pulmonary manifestation of post-COVID syndrome: features of diagnosis and treatment. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2022;94(4):497–502. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201452

Введение

В марте 2019 г. Всемирная организация здравоохранения официально объявила о пандемии новой коронавирусной инфекции (coronavirus disease 2019, коро-

навирусная инфекция 2019 – COVID-19), вызываемой вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 – коронавирус 2 тяжелого острого респираторного синдрома) – РНК-вирусом, относящимся к

Информация об авторах / Information about the authors

✉Шепалина Анастасия Александровна – аспирант каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(989)836-21-31; e-mail: anastasia.schepalina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1826-0519

Акулкина Лариса Анатольевна – ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, врач-пульмонолог Клиники ревматологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-4307-8882

Китбальян Арам Александрович – врач-пульмонолог Клиники ревматологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), аспирант каф. внутренних болезней фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0003-0546-988X

✉Anastasia A. Shchepalina. E-mail: anastasia.schepalina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1826-0519

Larisa A. Akulkina. ORCID: 0000-0002-4307-8882

Aram A. Kitbalian. ORCID: 0000-0003-0546-988X

роду *Betacoronavirus* [1]. Клинические проявления инфекции варьируют от бессимптомного течения до тяжелого поражения легких с развитием дыхательной недостаточности [2]. Основными факторами риска тяжелого течения и неблагоприятного прогноза являются пожилой возраст, мужской пол, наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета [3]. На момент публикации в мире зарегистрировано более 240 млн случаев заболевания, из которых 4,9 млн закончились летальным исходом [4].

По мере того, как все больше людей выздоравливают от COVID-19, пациенты чаще сталкиваются с длительными последствиями заболевания. Возникает ряд вопросов об их распространенности, а также своевременном и эффективном лечении, в том числе легочной патологии, у пациентов после перенесенной COVID-19. Существуют многочисленные определения. В данной статье авторы будут придерживаться термина «пост-COVID-19» в рамках определения, данного Всемирной организацией здравоохранения в октябре 2021 г.: состояние, возникающее у лиц с анамнезом подтвержденной или вероятной инфекции вирусом SARS-CoV-2 в течение 3 мес после дебюта заболевания, которое сохраняется в течение 2 нед и более и не может быть объяснено альтернативным диагнозом. Типичными симптомами пост-COVID-19 считаются слабость, одышка, когнитивные нарушения, влияющие на повседневную деятельность. Считается, что данные жалобы могут как персистировать после перенесенного заболевания, так и возникать после выздоровления; в ряде случаев заболевание имеет волнообразное течение [5]. В одном из крупнейших в настоящее время метаанализов установлено, что наиболее частыми симптомами пост-COVID-19 являются слабость (58%), головные боли (44%), нарушения внимания и снижение концентрации (27%), выпадение волос (25%) и одышка (24%),

боли в суставах, а также нарушения обоняния и вкуса. К респираторным проявлениям пост-COVID-19 относятся также учащенное дыхание (тахипноэ) после нагрузки (21%), кашель (19%), дискомфорт или боли в грудной клетке (16%), снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода – DL_{CO} (10%), апноэ сна (8%) и развитие легочного фиброза (5%) [6].

В некоторых случаях при дообследовании удается установить субстрат для возникновения указанных жалоб. Например, по данным Х. Мо и соавт., у 47,2% пациентов с COVID-19 на момент выписки из стационара выявлено снижение DL_{CO} менее 80% [7]. У некоторых пациентов снижение DL_{CO} может сохраняться в течение более чем 3 мес [8, 9]. Функциональные нарушения со стороны легких сопровождаются характерной рентгенологической картиной. Так, сохранение воспалительных изменений в легких после острого периода болезни отмечено в нескольких когортных исследованиях, однако у большинства пациентов клинически эти изменения не проявляются [10]. Кроме того, в ряде обсервационных исследований отмечалось также развитие интерстициального легочного фиброза у части больных [11, 12]. Однако все имеющиеся до настоящего времени данные получены в сериях клинических случаев, а также небольших когортах пациентов без тщательных методов отбора.

Одним из легочных проявлений пост-COVID-19 может быть развитие организующейся пневмонии (ОП) – варианта интерстициальной пневмонии [13]. Часто ОП манифестируют после перенесенных вирусных легочных инфекций. В частности, развитие ОП описано после SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome – тяжелый острый респираторный синдром) и MERS (Middle East Respiratory Syndrome – ближневосточный респираторный синдром), вызываемых коронавирусами, родственными SARS-CoV-2 [14]. Другими

Потапов Павел Петрович – врач-пульмонолог Клиники ревматологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), аспирант каф. внутренних болезней фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0003-4366-2832

Моисеев Алексей Сергеевич – врач-пульмонолог отделения пульмонологии и профпатологии Клиники ревматологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), аспирант каф. внутренних болезней фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0002-5296-7622

Бровко Михаил Юрьевич – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины, зам. глав. врача по мед. части, врач-пульмонолог Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-0023-2701

Шоломова Виктория Игоревна – канд. мед. наук, зав. отд-нием пульмонологии и профпатологии Клиники ревматологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3, ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-8785-7968

Моисеев Сергей Валентинович – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины, дир. Клиники ревматологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), проф. каф. внутренних болезней фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0002-7232-4640

Pavel P. Potapov. ORCID: 0000-0003-4366-2832

Alexey S. Moiseev. ORCID: 0000-0002-5296-7622

Mikhail Yu. Brovko. ORCID: 0000-0003-0023-2701

Victoria I. Sholomova. ORCID: 0000-0002-8785-7968

Sergey V. Moiseev. ORCID: 0000-0002-7232-4640

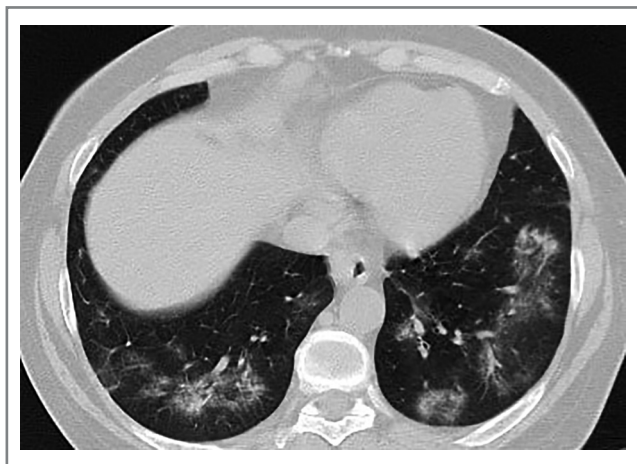


Рис. 1. Симптом «обратного гало» у пациента с ОП.

Fig. 1. Reverse halo symptom in a patient with organizing pneumonia.

причинами развития ОП могут быть нежелательные лекарственные реакции, системные заболевания соединительной ткани. Для ОП более характерно подострое начало; типичными симптомами заболевания являются лихорадка, малопродуктивный кашель, одышка, боли в грудной клетке. В тяжелых случаях развивается дыхательная недостаточность, требующая респираторной поддержки. При лабораторном обследовании часто выявляют значительное повышение уровня воспалительных маркеров – скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка (СРБ) и фибриногена [15]. Характерными компьютерно-томографическими признаками ОП является наличие субплевральных и перибронхиальных зон уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» и консолидации, симптомов «воздушной бронхографии» и «обратного гало» (рис. 1) [16]. Таким образом, клиническая и лабораторно-инструментальная картины заболевания у пациентов с коронавирусной пневмонией и ОП во многом сходны, и дифференциальная диагностика данных состояний может оказаться затруднительной.

Основой терапии ОП являются глюкокортикостероиды (ГКС) в средних или, реже, высоких дозах. В ряде случаев при отсутствии выраженной дыхательной недостаточности и воспалительной активности также возможно применение длительного курса макролидных антибиотиков благодаря их иммуномодулирующей роли [15]. При недостаточном эффекте от терапии ГКС, а также развитии стероидозависимости к терапии добавляют цитостатические препараты (микофенолата мофетил, азатиоприн и др.) [17].

В данной статье мы представляем клиническое наблюдение пациента с ОП, развившейся после перенесенной острой коронавирусной инфекции COVID-19.

Клинический случай

В представленном ниже клиническом случае описано типичное течение пост-COVID-19-ОП у пациента без предшествующей легочной патологии.

Пациент Ч., 64 года, постоянно проживает в Москве, пенсионер, ранее работал спортивным тренером. В анамнезе сахарный диабет 2-го типа, в течение последних 2 лет получает комбинированную инсулинотерапию. Пациент 8 января 2021 г. отметил повышение температуры тела до 39°C, появление одышки, снижение сатурации до 89%, потерю вкуса и обоняния. Госпитализирован в ГБУЗ ГКБ №40 в Москве. Выполнена компьютерная томография (КТ) грудной

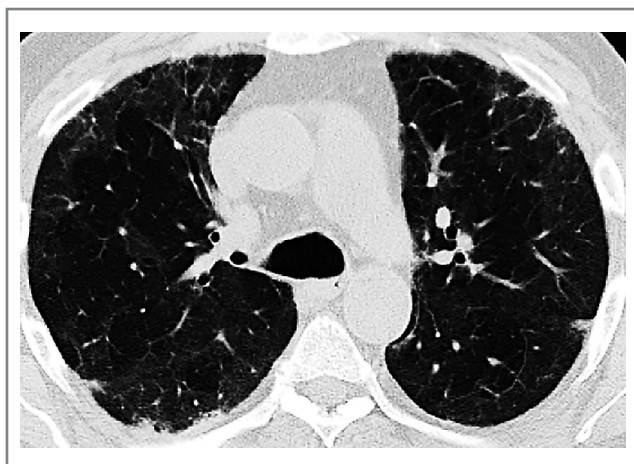


Рис. 2. КТ грудной клетки пациента от 07.04.2021.

Fig. 2. Computer tomography scan of the patient's chest from 04/07/2021.

клетки – выявлены признаки двусторонней полисегментарной пневмонии, объем поражения легких до 50% (КТ-2), получен положительный тест методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на новую коронавирусную инфекцию. В анализах крови при поступлении отмечено повышение СРБ до 112 мг/л (0–5), снижение лимфоцитов до $0,5 \times 10^9/\text{л}$ (1–3,7), повышение D-димера до 570 мкг/мл (0–250). Пациенту проводилась терапия антикоагулянтами, ГКС, ингибитором интерлейкина-6 (тоцилизумаб), фавипиравиром, кислородотерапия через носовые канюли (4–5 л/мин). На фоне терапии отмечались положительная клиническая динамика, нормализация гемодинамических и биохимических показателей крови, уменьшение жалоб, получен отрицательный ПЦР-тест на COVID-19. В конце января 2021 г. пациент выписан на амбулаторное долечивание, ГКС и антикоагулянты не получал. С середины февраля 2021 г. у больного повторно отмечались повышение температуры до 39°C, снижение сатурации до 75%, после чего госпитализирован в частную клинику с диагнозом внебольничной пневмонии и подозрением на тромбоэмболию легочной артерии. При КТ органов грудной клетки выявлены признаки двусторонней полисегментарной пневмонии, объем поражения легких более 75% (КТ-4). В анализах крови отмечалось повышение СРБ – до 236 мг/л (0–5), интерлейкина-6 – до 20,9 пг/мл (0–7), D-димера – до 5,65 мкг/мл (0–0,5), повторно получен отрицательный ПЦР-тест на новую коронавирусную инфекцию. Получал терапию антибиотиками и системными ГКС, кислородотерапию. Учитывая клиническую картину, данные КТ, больной переведен в госпиталь для лечения новой коронавирусной инфекции. Продолжена терапия ГКС (дексаметазон) и антибиотиками, а также назначены антикоагулянты и кислородотерапия. В результате проводимого лечения отмечались положительная динамика, нормализация анализов крови, уменьшение жалоб. По данным КТ – положительная динамика, уменьшение поражения легких до 50–75% (КТ-3). Выписан в начале марта с улучшением, терапия на амбулаторном этапе не назначалась. Через 2 нед после выписки – повторное появление жалоб на выраженную одышку, снижение сатурации до 90–92%, госпитализирован в Клинику им. Е.М. Тареева. В анализах крови выявлено повышение СРБ до 375 мг/л (0–5). По данным КТ органов грудной клетки выявлены уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» (рис. 2), выполнены ис-

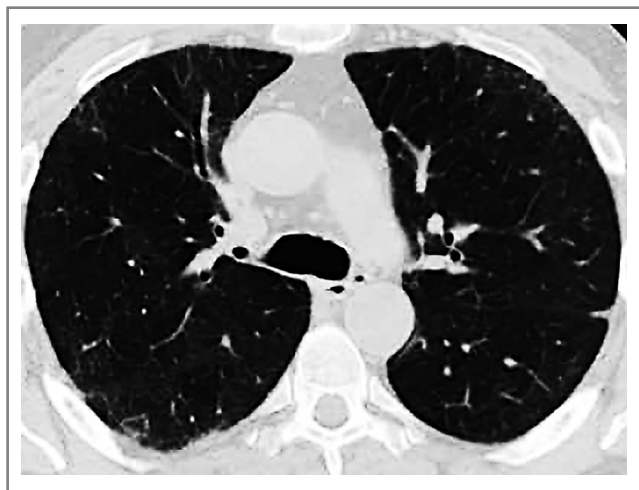


Рис. 3. КТ грудной клетки пациента от 10.10.2021.

Fig. 3. Computer tomography scan of the patient's chest from 10/10/2021.

следование функции внешнего дыхания и диффузионный тест, выявлено снижение DL_{CO} cor (гемоглобин 118 г/л) до 43% и форсированной жизненной емкости легких до 64%, объема форсированного выдоха за 1-ю секунду – до 68%.

Пациенту установлен диагноз интерстициального заболевания легких (ИЗЛ) – пост-COVID-19-ОП. Начата терапия преднизолоном (20 мг/сут) и ривароксабаном (20 мг/сут). В результате проводимого лечения отмечалась положительная динамика: лабораторно – снижение острофазовых показателей – СРБ до 4 мг/л (0–5); также пациент отмечал уменьшение выраженности одышки. При проведении контрольной КТ в июле 2021 г. отмечался значительный регресс интерстициальных изменений в легких, маркеры воспаления – стабильно в пределах референсных значений. Доза преднизолона медленно снижена до полной отмены в августе 2021 г. без последующего рецидива ОП. В октябре 2021 г. выполнена КТ органов грудной клетки, отмечается выраженная положительная динамика, уменьшение зон «матового стекла» (рис. 3).

В описанном клиническом наблюдении представлено развитие пост-COVID-19-ОП у пациента без анамнеза легочных заболеваний. На фоне отмены ГКС после выписки из стационара для лечения COVID-19 у пациента повторно отмечалось развитие респираторных симптомов и, несмотря на отрицательные ПЦР-тесты и явное несоответствие срокам болезни, он повторно госпитализирован в центр для лечения новой коронавирусной инфекции. В результате терапии продленным ГКС наблюдались заметное улучшение клинической симптоматики, нормализация гемодинамических и биохимических показателей крови. Тем не менее после их быстрой отмены у пациента повторно отмечалось развитие прежних симптомов, что потребовало госпитализации в Клинику им. Е.М. Тареева. Учитывая данные анамнеза и характерную КТ-картину, пациенту установлен диагноз пост-COVID-19-ОП и начата патогенетическая терапия со стойким эффектом.

Обсуждение

В настоящее время важной проблемой при ОП после перенесенной острой новой коронавирусной инфекции является правильная постановка диагноза. Заподозрить ОП можно при развитии у пациента типичной клинко-рентгенологической картины после перенесенного COVID-19 в сочетании с отрицательным результатом ПЦР на SARS-

CoV-2 мазка из рото- и носоглотки или трахеобронхиального лаважа у пациентов на искусственной вентиляции легких, повышением уровня СРБ сыворотки крови и исключением бактериальной или грибковой инфекции. В общий алгоритм обследования пациентов с подозрением на пост-COVID-19-ОП должны входить оценка наличия у пациента дыхательной недостаточности, лабораторных признаков воспаления, оценка объемных и диффузионных параметров легких, определение ведущего паттерна поражения легких по данным КТ органов грудной клетки [18].

Развитие пост-COVID-19-ОП в настоящее время представляет собой малоизученную проблему, распространенность заболевания точно не известна. В частности, известно, что сахарный диабет ассоциирован с большей тяжестью течения острой фазы COVID-19. Тем не менее ввиду отсутствия систематических наблюдений невозможно сделать вывод, является ли это заболевание фактором, который сам по себе предрасполагает к развитию ОП, или первоочередную роль играет объем поражения легких в острый период заболевания. Стоит отметить, что возникновение ОП отмечалось и в случаях среднетяжелого течения острой фазы COVID-19 без выраженной дыхательной недостаточности [19]. В ряде работ описаны случаи развития ОП после перенесенной инфекции COVID-19 у иммунокомпromетированных пациентов [19–21].

Необходимо отметить, что остается открытым вопрос: является ли пост-COVID-19-ОП вариантом и, таким образом, продолжением течения COVID-19 или отдельным процессом, в котором инфекция вирусом SARS-CoV-2 играет роль триггера? Рядом авторов предположено развитие ОП до наступления клинического выздоровления от COVID-19 [20, 22]. Это подтверждено в исследовании М. Сорin и соавт., выявивших гистологическую картину фибринозной ОП у 5 пациентов на 20-й день заболевания (по данным аутопсии) [23]. В свою очередь, клинические признаки ОП в большинстве наблюдений появляются после определенного «светлого» промежутка без клинических признаков инфекции [19]. Как и в типичных случаях ОП, наиболее эффективной является терапия ГКС [24, 25]. В то время как длительное персистирование симптоматики ведет к продолжению терапии ГКС и (при необходимости) кислородной поддержки, наличие «светлого» промежутка может имитировать выздоровление пациента. После прекращения лечения острой инфекции или выписки пациента из стационара необходимо тщательное дальнейшее наблюдение для своевременной диагностики ОП. Вне зависимости от длительности «светлого» промежутка и патогенеза пост-COVID-19-ОП врачу-клиницисту стоит заподозрить данное заболевание при длительном персистировании жалоб на малопродуктивный кашель, одышку, лихорадку или их нарастании после выздоровления от острой COVID-19. Пациентам, перенесшим заболевание в тяжелой форме, после выздоровления необходим контроль функции дыхания, КТ и маркеров воспаления для исключения развития пост-COVID-19-ОП.

Стоит указать, что развитие пост-COVID-19-ОП может иметь место у пациентов с предшествующей патологией легких, в частности с ИЗЛ. Клинко-рентгенологические проявления обострения ИЗЛ имеют много общих черт с коронавирусной инфекцией и пост-COVID-19-ОП: все они могут манифестировать с лихорадки, резкого нарастания одышки и появления новых обширных зон «матового стекла» по данным КТ органов грудной клетки при исключении тромбоэмболии легочной артерии и внелегочных причин десатурации [26, 27]. В настоящее время эффективной

терапии обострений ИЗЛ не разработано. Для лечения пациентов применяют высокие дозы системных ГКС в режиме монотерапии или в комбинации с антибактериальными препаратами [28]. В небольших обсервационных исследованиях показана эффективность такролимуса или циклоспорина в комбинации с пульс-терапией ГКС [29, 30]. Тем не менее ОП характеризуются лучшим ответом на терапию ГКС, чем обострение других ИЗЛ [31–33]. Таким образом, наличие у пациентов исходного ИЗЛ ставит перед врачом ряд дополнительных проблем.

Опубликован ряд клинических наблюдений пациентов с пост-COVID-19-ОП, в которых показана эффективность применения системных ГКС в лечении легочного процесса [34]. Одним из самых крупных на данный момент исследований пост-COVID-19-ОП является английское одноцентровое проспективное исследование, включающее 30 пациентов с развившейся ОП после перенесенного острого COVID-19. По данным исследования показано, что в результате терапии преднизолоном в стартовой дозе 0,5 мг/кг с последующим снижением в течение 3 нед до полной отмены у пациентов достигнуто существенное улучшение самочувствия и функциональных легочных параметров [21]. Терапия цитостатиками и макролидами при пост-COVID-19-ОП до настоящего времени не изучалась.

Заключение

Пост-COVID-19-ОП является одним из наиболее значимых проявлений посткоронавирусного синдрома, в большинстве случаев требующим специализированного лечения. К сожалению, из-за низкой осведомленности врачей относительно данной патологии, с одной стороны, и напряженной эпидемиологической обстановки – с другой, пост-COVID-19 ОП может иметь негативные социально-экономические последствия. Зачастую у пациентов с лихорадкой КТ-картина ОП трактуется неоднозначно как коронавирусная пневмония, и их госпитализируют, иногда неоднократно, в инфекционные стационары, проводя дорогостоящую терапию, в том числе генно-инженерными биологическими препаратами. Все это создает дополнительную нагрузку на систему здравоохранения, а также приносит пациенту неудобства из-за пребывания в закрытом стационаре в психологически некомфортных условиях.

Методичный сбор информации о вариантах течения и распространенности пост-COVID-19-ОП, а также факторах риска ее развития и эффективности различных видов иммуносупрессивной и противовоспалительной терапии

поможет в будущем более полно охарактеризовать данную патологию и разработать оптимальные схемы ее лечения.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации 21.03.2021.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript, 03/21/2021.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом «Клинико-лабораторная и рентгенологическая характеристика интерстициальной пневмонии с аутоиммунными признаками», протокол заседания №22-21. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of “Clinical, laboratory and radiological characteristics of interstitial pneumonia with autoimmune signs”, No. 22-21. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Список сокращений

ГКС – глюкокортикостероиды
ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких
КТ – компьютерная томография
ОП – организуемая пневмония
ПЦР – полимеразная цепная реакция

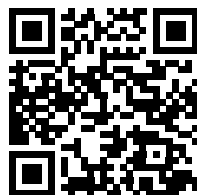
СРБ – С-реактивный белок
DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода
SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) – коронавирус 2 тяжелого острого респираторного синдрома

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Wang MY, Zhao R, Gao LJ, et al. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:587269. DOI:10.3389/fcimb.2020.587269
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239–42. DOI:10.1001/jama.2020.2648
- Gao YD, Ding M, Dong X, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy.* 2021;76(2):428–55. DOI:10.1111/all.14657
- Johns Hopkins University & Medicine, Coronavirus Resource Center. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/>. Accessed 10/21/2021.
- World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. 6 October 2021. Available at:

- WHO/2019-nCoV/Post_COVID-19_condition/Clinical_case_definition/2021. Accessed 10/21/2021.
6. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. 2021;2021.01.27.21250617. DOI:10.1101/2021.01.27.21250617
 7. Mo X, Jian W, Su Z, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J*. 2020;55:2001217. DOI:10.1183/13993003.01217-2020
 8. Daher A, Balfanz P, Cornelissen C, et al. Follow up of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pulmonary and extrapulmonary disease sequelae. *Respir Med*. 2020;174:106197. DOI:10.1016/j.rmed.2020.106197
 9. Zhao YM, Shang YM, Song WB, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine*. 2020;25:100463. DOI:10.1016/j.eclinm.2020.100463
 10. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):221-232. DOI:10.1016/S0140-6736(20)32656-8
 11. Gulati A, Lakhani P. Interstitial lung abnormalities and pulmonary fibrosis in COVID-19 patients: a short-term follow-up case series. *Clin Imaging*. 2021;77:180-6. DOI:10.1016/j.clinimag.2021.03.030
 12. McGroder CF, Zhang D, Choudhury MA, et al. Pulmonary fibrosis 4 months after COVID-19 is associated with severity of illness and blood leucocyte telomere length. *Thorax*. 2021;thoraxjnl-2021-217031. DOI:10.1136/thoraxjnl-2021-217031
 13. Funk GC, Nell C, Pokieser W, et al. Organizing pneumonia following Covid19 pneumonia. *Wien Klin Wochenschr*. 2021;133(17-8):979-82. DOI:10.1007/s00508-021-01852-9
 14. Hwang DM, Chamberlain DW, Poutanen SM, et al. Pulmonary pathology of severe acute respiratory syndrome in Toronto. *Mod Pathol*. 2005;18:1-10. DOI:10.1038/modpathol.3800247
 15. Yao HM, Zuo W, Wang XL, Zhang W. Findings on cryptogenic organizing pneumonia: a case report and literature review. *J Int Med Res*. 2020;48(4):300060520920068. DOI:10.1177/0300060520920068
 16. Zare Mehrjardi M, Kahkoei S, Pourabdollah M. Radio-pathological correlation of organizing pneumonia (OP): a pictorial review. *Br J Radiol*. 2017;90(1071):20160723. DOI:10.1259/bjr.20160723
 17. Cottin V, Cordier JF. Cryptogenic organizing pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012;33(5):462-75. DOI:10.1055/s-0032-1325157
 18. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, et al. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*. 2020;370:m3026. DOI:10.1136/bmj.m3026
 19. Golbets E, Kaplan A, Shafat T, et al. Secondary Organizing Pneumonia After Recovery of Mild COVID-19 Infection. *J Med Virol*. 2021;94(1):417-23. DOI:10.1002/jmv.27360
 20. Corvol H, Alimi A, Prevost B, et al. Atypical severe organizing pneumonia following COVID-19 in an immunocompromised teenager. *Clin Infect Dis*. 2021;76(2):201-4. DOI:10.1136/thoraxjnl-2020-216088
 21. Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM, et al. Persistent Post-COVID-19 Interstitial Lung Disease. An Observational Study of Corticosteroid Treatment. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(5):799-806. DOI:10.1513/AnnalsATS.202008-1002OC
 22. Okamori S, Lee H, Kondo Y, et al. Coronavirus disease 2019-associated rapidly progressive organizing pneumonia with fibrotic feature: Two case reports. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(35):e21804. DOI:10.1097/MD.00000000000021804
 23. Copin MC, Parmentier E, Duburcq T, et al. Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1124-6. DOI:10.1007/s00134-020-06057-8
 24. de Oliveira Filho CM, Vieceli T, de Fraga Bassotto C, et al. Organizing pneumonia: A late phase complication of COVID-19 responding dramatically to corticosteroids. *Braz J Infect Dis*. 2021;25(1):101541. DOI:10.1016/j.bjid.2021.101541
 25. Vadász I, Husain-Syed F, Dorfmueller P, et al. Severe organising pneumonia following COVID-19. *Thorax*. 2021;76(2):201-204. DOI:10.1136/thoraxjnl-2020-216088
 26. Kim DS, Park JH, Park BK, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur Respir J*. 2006;27:143. DOI:10.1183/09031936.06.00114004
 27. Tachikawa R, Tomii K, Ueda H, et al. Clinical features and outcome of acute exacerbation of interstitial pneumonia: collagen vascular diseases-related versus idiopathic. *Respiration*. 2012;83:20. DOI:10.1159/000329893
 28. Park IN, Kim DS, Shim TS, et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia other than idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007;132:214. DOI:10.1378/chest.07-0323
 29. Horita N, Akahane M, Okada Y, et al. Tacrolimus and steroid treatment for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med*. 2011;50:189. DOI:10.2169/internalmedicine.50.4327
 30. Inase N, Sawada M, Ohtani Y, et al. Cyclosporin A followed by the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis with corticosteroid. *Intern Med*. 2003;42:565. DOI:10.2169/internalmedicine.42.565
 31. Song JW, Hong SB, Lim CM, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J*. 2011;37:356. DOI:10.1183/09031936.00159709
 32. Miyazaki Y, Tateishi T, Akashi T, et al. Clinical predictors and histologic appearance of acute exacerbations in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2008;134:1265. DOI:10.1378/chest.08-0866
 33. Suda T, Kaida Y, Nakamura Y, et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia associated with collagen vascular diseases. *Respir Med*. 2009;103:846. DOI:10.1016/j.rmed.2008.12.019
 34. Vadász I, Husain-Syed F, Dorfmueller P, et al. Severe organising pneumonia following COVID-19. *Thorax*. 2021;76(2):201-4. DOI:10.1136/thoraxjnl-2020-216088

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.11.2021



OMNIDOCTOR.RU

Прогностическая значимость продолжительности комплекса QRS у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий: ретроспективное исследование

Т.М. Ускач^{1,2}, Ю.Ш. Шарапова^{✉1}, А.А. Сафиуллина¹, Е.В. Зиновьева¹, С.Н. Терешенко^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить особенности течения заболевания и прогноза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (ХСНнФВ) и фибрилляцией предсердий (ФП) в зависимости от ширины комплекса QRS.

Материалы и методы. Изучены истории болезни 514 пациентов (возраст 60,2±13,84 года, 78% – мужчины) с ХСНнФВ, госпитализированных в «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» (Москва) за период с 1 января 2017 по 31 декабря 2018 г. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от продолжительности комплекса QRS.

Результаты. Ретроспективный анализ историй болезней пациентов с ХСНнФВ в зависимости от продолжительности QRS показал преобладание пациентов с размером комплекса QRS <130 мс (60,7%). При хронической сердечной недостаточности расширение комплекса QRS сопровождалось повышением частоты повторной госпитализации у пациентов с синусовым ритмом ($p=0,004$). У больных с ФП частота госпитализаций оказалась существенно выше, чем при синусовом ритме, и не зависела от продолжительности QRS ($p=0,001$). Частота наступления неблагоприятных исходов повышалась в связи с присоединением ФП, что, вероятнее всего, является более значимым фактором риска, чем ширина QRS.

Заключение. Полученные результаты подчеркивают, что пациенты с ФП и узким комплексом QRS имеют такой же неблагоприятный прогноз, как и больные с широким комплексом QRS, и требуют пристального внимания кардиологов.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, узкий комплекс QRS, широкий комплекс QRS, продолжительность комплекса QRS, фибрилляция предсердий

Для цитирования: Ускач Т.М., Шарапова Ю.Ш., Сафиуллина А.А., Зиновьева Е.В., Терешенко С.Н. Прогностическая значимость продолжительности комплекса QRS у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий: ретроспективное исследование. Терапевтический архив. 2022;94(4):503–510. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201459

ORIGINAL ARTICLE

Predictive value of QRS complex duration in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation: retrospective study

Tatiana M. Uskach^{1,2}, Yulduz Sh. Sharapova^{✉1}, Alfiya A. Safiullina¹, Ekaterina V. Zinovyeva¹, Sergey N. Tereshchenko^{1,2}

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study of the features of the clinical course and prognosis in patients with chronic heart failure with low ejection fraction (HFrEF) and atrial fibrillation (AF) depending on the width of the QRS complex.

Materials and methods. We studied the case histories of 514 patients (aged 60.2±13.84 years, 78% men) with HFrEF, hospitalized at the Chazov National Medical Research Center of Cardiology (Moscow) for the period from Jan 1, 2017 to Dec 31, 2018. Patients were divided into 2 groups depending on the duration of the QRS complex.

Results. Clinical and statistical retrospective analysis of the medical histories of patients with HFrEF, depending on the QRS duration, showed the predominance of patients with a QRS complex size of less than 130 ms (60.7%). In HFrEF, the expansion of the QRS complex is accompanied by an increase in the rate of readmission in patients with sinus rhythm ($p=0.004$). In patients with AF, the rehospitalization rate is significantly higher than in sinus rhythm and does not depend on the QRS duration ($p=0.001$). The incidence of unfavorable outcomes increases in connection with the addition of AF, which is most likely a more significant risk factor than QRS width.

Conclusion. These results highlight that patients with AF and a narrow QRS complex have the same poor prognosis as those with a wide QRS complex and require the close attention of cardiologists.

Keywords: chronic heart failure, narrow QRS complex, wide QRS complex, QRS complex duration, atrial fibrillation

For citation: Uskach TM, Sharapova YuSh, Safiullina AA, Zinovyeva EV, Tereshchenko SN. Predictive value of QRS complex duration in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation: retrospective study. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(4):503–510. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201459

Информация об авторах / Information about the authors

✉Шарапова Юлдуз Шамсидиновна – аспирант отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии им. А.А. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». Тел.: +7(916)071-00-45; e-mail: yulduzsharapova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4767-198X

Ускач Татьяна Марковна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии им. А.А. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», проф. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0003-4318-0315

✉Yulduz Sh. Sharapova. E-mail: yulduzsharapova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4767-198X

Tatiana M. Uskach. ORCID: 0000-0003-4318-0315

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) находится в центре внимания кардиологов вследствие ее широкой распространенности, высоких показателей летальности и возрастания числа новых случаев заболевания. ХСН поражает 2–3% взрослого населения и связана с 50% смертностью в течение 5 лет; ее распространенность варьирует в зависимости от степени тяжести в результате старения населения и внедренных в клиническую практику эффективных вмешательств [1–3]. Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенный тип аритмии среди пациентов с ХСН. Неблагоприятный прогноз, в частности высокая частота повторных госпитализаций и смерти, существенная нагрузка на систему здравоохранения при сочетании ХСН и ФП предопределяют значимость изучения этой коморбидности [4].

Продолжительность комплекса QRS на электрокардиограмме служит маркером электрического ремоделирования при сердечной недостаточности [5]. Независимая связь удлинения комплекса QRS и наличия ФП со смертностью предполагает, что они являются факторами риска неблагоприятного прогноза [4]. Следует отметить, что удлинение комплекса QRS происходит у населения в целом, резко увеличиваясь с возрастом, поскольку физиологическое старение может быть связано с фиброзом в проводящей системе. Продолжительность комплекса QRS ассоциирована с размерами сердца и, следовательно, с полом, а также с артериальной гипертензией (АГ), гипертрофией миокарда левого желудочка и ишемической болезнью сердца (ИБС) даже при субклиническом течении заболеваний. Увеличение продолжительности комплекса QRS >130 мс в сочетании с ФП приводит к диссинхронии и снижению сердечного выброса, что способствует дисфункции и ремоделированию миокарда [6, 7].

К настоящему моменту не проводилось исследований, в которых бы изучали значение ширины комплекса QRS при ФП и ХСН. В доступной литературе много работ, посвященных значимости широкого комплекса QRS при ХСН в целом, что связано с применением сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) у данной категории пациентов, поскольку они являются «ответчиками» (responders) на лечение [8, 9]. СРТ – это современный эффективный и безопасный метод лечения пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса (ХСНнФВ) и продолжительностью QRS >130 мс [10]. Однако в реальной клинической практике пациенты с ХСНнФВ значительно чаще (>60%) имеют узкий комплекс QRS [11]. Особенности ведения пациентов с ХСНнФВ и узким комплексом QRS при наличии ФП являются актуальной проблемой и требуют изучения.

Цель исследования – изучить особенности течения заболевания и прогноза у пациентов с ХСНнФВ и ФП в зависимости от ширины комплекса QRS.



Рис. 1. Дизайн исследования (распределение пациентов).

Fig. 1. Study design (distribution of patients).

Материалы и методы

Нами ретроспективно проанализированы истории болезни пациентов, последовательно поступивших в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» (Москва) за период с января 2017 по декабрь 2018 г., основной причиной госпитализации которых служила ХСН. Всего проанализировано 514 случаев, сформирована база данных. Из историй болезней в базу данных вносили гендерные и возрастные параметры, клинические данные, анализировали результаты инструментальных методов исследования, частоту повторных госпитализаций и число летальных исходов в течение одного года. В исследование включали пациентов с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) ≤40% по результатам эхокардиографии (ЭхоКГ). Из анализа исключали больных с обратимыми причинами ХСН.

Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от продолжительности комплекса QRS на электрокардиограмме (**рис. 1**): 1-я группа – с узким комплексом QRS (≤130 мс), 2-я группа – с широким комплексом QRS (>130 мс). Пограничное значение продолжительности QRS=130 мс было определено с учетом показаний для выбора интервенционных методов лечения согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов по сердечной недостаточности [10]. Каждая группа была разделена на 2 подгруппы в соответствии с наличием или отсутствием ФП следующим образом: подгруппа синусового ритма (CP) и подгруппа ФП (пароксизмальной, персистирующей или постоянной).

Анализировали следующие события на протяжении года: смерть от всех причин и повторные госпитализации по поводу декомпенсации ХСН по телефонным звонкам, визитам и электронным базам страховых компаний (в случае невозможности получения сведений от родственников).

Анамнез заболевания пациентов был детально изучен по данным историй болезни. Всем больным на протяжении госпитализации проведено стандартное клинко-инструментальное обследование, включавшее в себя электрокар-

Сафиуллина Альфия Ахатовна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0003-3483-4698

Зиновьева Екатерина Викторовна – канд. мед. наук, зав. отд. организации оказания медицинской помощи и статистики Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0003-1531-649X

Терешенко Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», зав. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-9234-6129

Alfiya A. Safiullina. ORCID: 0000-0003-3483-4698

Ekaterina V. Zinovyeva. ORCID: 0000-0003-1531-649X

Sergey N. Tereshchenko. ORCID: 0000-0001-9234-6129

Таблица 1. Характеристика клинических, лабораторных и инструментальных показателей всех пациентов, включенных в исследование (n=514)

Table 1. Detailed characteristics of clinical, laboratory and instrumental parameters of all patients (n=514)

Параметр	Значение
Возраст, лет	60,2±13,8
Мужчины/женщины, абс. (%)	401 (78)/113 (22)
ИМТ, кг/м ²	29±5,6
Этиология ХСН, абс. (%):	
ИБС	234 (45,5)
ДКМП	207 (40,3)
ГБ	50 (9,7)
Прочие	23 (4,5)
ФК ХСН, абс. (%):	
II	191 (37,2)
III	285 (55,4)
IV	38 (7,4)
Анамнез АГ, абс. (%)	296 (57,6)
СД 2-го типа, абс. (%)	147 (28,6)
Перенесенный инфаркт миокарда, абс. (%)	205 (39,9)
Курение, абс. (%)	217 (42,2)
ФП, абс. (%):	285 (55,4)
Пароксизмальная форма	111 (21,6)
Постоянная форма	174 (33,8)
ЧСС, уд/мин	81±18
САД, мм рт. ст.	117±16,5
ДАД, мм рт. ст.	74±10
Параметры ЭхоКГ:	
ЛП, см	4,8±0,9
вЛП, мл	111,3±40
ФВЛЖ, %	30±6,6
КДР, см	6,7±0,9
КСР, см	6±0,8
КДО, мл	227±83
КСО, мл	160±68
СДЛА, мм рт. ст.	43±15
Продолжительность QRS, мс	132±34
BNP, пг/мл	1190,2±1069
СРТ, абс. (%)	49 (9,5%)
КВД, абс. (%)	30 (6%)

Примечание (здесь и далее в табл.): ИМТ – индекс массы тела, СД – сахарный диабет, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЛП – левое предсердие, вЛП – объем левого предсердия, КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, КВД – кардиовертер-дефибриллятор.

диографию (ЭКГ), трансторакальную ЭхоКГ, холтеровское мониторирование электрокардиограммы, определение содержания мозгового натрийуретического пептида (BNP) и рутинную лабораторную диагностику.

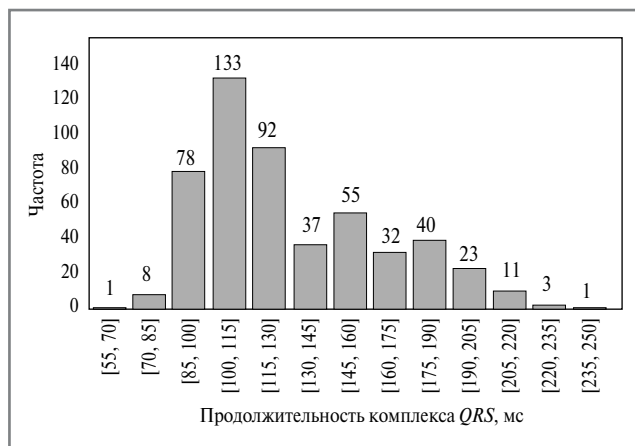


Рис. 2. Гистограмма ширины QRS (мс).

Fig. 2. Histogram of QRS width (ms).

Статистические данные проанализированы при помощи программного обеспечения SPSS Statistics v. 26 (США). Описательная статистика непрерывных количественных данных после анализа нормальности распределения представлена в виде среднего значения (M) и 95% доверительного интервала при нормальном распределении; в виде медианы (Me) и значений 25-го нижнего и 75-го верхнего квартилей (Q 25–75%) – при распределении, отличном от нормального. Значение $p < 0,05$ (двусторонняя проверка значимости) было признано статистически значимым. Для оценки выживаемости применяли статический анализ Каллана–Мейера.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», протокол №261. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Результаты

Базовая развернутая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в табл. 1. Средний возраст был равен 60,2±13,84 года. Женщины составили 22% (средний возраст – 57,5±13,4 года), мужчины – 78% (средний возраст – 60,8±13,4 года), т.е. мужчин было больше на 56%.

Из 514 пациентов большую часть составили больные с продолжительностью комплекса QRS 100–115 мс (25,9%), QRS≥130 мс имели 39,2% ($n=202$) человек, из них у 30% ($n=154$) пациентов зарегистрирован QRS>150 мс (рис. 2).

Основными этиологическими факторами ХСНнФВ у пациентов были: ИБС – 45,5%, дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) – 40,3%, гипертоническая болезнь (ГБ) – 9,7%, другие причины (к которым были отнесены корригированные клапанные пороки и амилоидоз сердца) – 4,5%.

Все пациенты имели симптоматическую ХСН. У 285 (55,4%) больных функциональный класс (ФК) ХСН по шкале NYHA был равен III, у 191 (37,2%) – II. У 38 (7,4%) пациентов толерантность к физической нагрузке соответствовала IV ФК ХСН.

Среди всех госпитализированных пациентов с ХСН ФП имели 285 (55,4%) больных, СР зарегистрирован у 229 (44,6%) человек (табл. 2). Из всех пациентов с СР больше 1/2 (158, 68,9%) имели частоту сердечных сокращений (ЧСС) от 60 до 90 уд/мин, а 1/4 (59, 25,7%) – синусовую тахикардию; ЧСС менее 60 уд/мин зарегистрирована у 5,2% ($n=12$) обследованных.

Таблица 2. Сравнительная оценка клинико-диагностических показателей пациентов с ХСН в зависимости от продолжительности комплекса QRS

Table 2. Comparative assessment of clinical and diagnostic indicators of patients with chronic heart failure (CHF) depending on QRS width

Показатели	Группа пациентов с QRS≤130 мс (n=312)	Группа пациентов с QRS>130 мс (n=202)	P
Возраст, лет	61,2±14,3	67,2±12,3	0,001*
Пол (м./ж.), абс. (%):	ж. – 66 (21,2) м. – 246 (78,8)	ж. – 47 (23,2) м. – 155 (76,7)	0,867 0,986
ИМТ, кг/м ²	29,5±5,81	28,75±5,18	0,318
Этиология ХСН, абс. (%):			
ИБС	136 (43,6)	95 (47)	0,132
ДКМП	131 (42)	72 (35,6)	0,001*
ГБ	28 (9)	20 (9,9)	0,932
Прочие	17 (5,4)	15 (7,4)	0,440
ФК ХСН, абс. (%):			
II	120 (38,46)	71 (35,14)	0,911
III	173 (55,44)	113 (55,95)	0,504
IV	19 (6,1)	18 (8,91)	0,258
Анамнез АГ, абс. (%)	179 (57,4)	117 (57,9)	0,902
СД 2-го типа, абс. (%)	87 (27,9)	60 (29,7)	0,656
Перенесенный инфаркт миокарда, абс. (%)	122 (39,1)	83 (41,1)	0,654
Курение, абс. (%)	145 (46,5)	72 (35,6)	0,015
Фибрилляция предсердий, абс. (%):			
Пароксизмальная форма	62 (19,9)	49 (24,25)	0,453
Постоянная форма	114 (36,5)	60 (29,7)	0,908
ЧСС, уд/мин	83,75±18,9	76,44±15	0,001*
САД, мм рт. ст.	117,6±16,83	117,17±16,1	0,921
ДАД, мм рт. ст.	73,97±10,52	73,49±9	0,613
BNP, пг/мл	1063,6	1210,36	0,063

Примечание. Здесь и далее в табл. 3–5: *указывает на наличие достоверного различия показателя ($p < 0,05$).

В группе с широким комплексом QRS у 49 (24,5%) пациентов имелись имплантированные устройства СРТ, и среди всех пациентов у 30 (6%) был установлен кардиовертер-дефибриллятор (КВД).

Как видно из табл. 2, пациенты с ХСН и узким комплексом QRS были статистически значимо моложе (средний возраст 61,2 года) по сравнению с больными, имевшими широкий комплекс QRS. В свою очередь, факт возраста предполагает худший прогноз у последних. Гендерных отличий в обеих группах не отмечалось. Частота ИБС как наиболее частого этиологического фактора ХСН была

Таблица 3. Сравнительная оценка параметров ЭхоКГ в группах в зависимости от продолжительности комплекса QRS

Table 3. Comparative evaluation of EchoCG parameters in groups depending on the duration of the QRS complex

Группа пациентов/параметры	Группа пациентов с QRS≤130 мс (n=312)	Группа пациентов с QRS>130 мс (n=202)	P
ЛП, см	4,8 [3; 9]	4,9 [3; 7]	0,078
вЛП, мл	109,2 [35; 319]	114,5 [40; 270]	0,109
ФВЛЖ, %	30,7 [12; 40]	28,7 [17; 40]	0,001*
КДР, см	6,6 [4,4; 9,1]	6,9 [4,6; 9,5]	0,001*
КСР, см	5,5 [3; 8,1]	6,7 [3,5; 8,9]	0,001*
КДО, мл	211,7 [65; 516]	250,6 [85; 584]	0,001*
КСО, мл	147,9 [38; 424]	178,9 [47; 442]	0,001*
СДЛА, мм рт. ст.	41,6 [15; 100]	45,3 [20; 100]	0,010*

сопоставимой в обеих группах. ДКМП как причина ХСН чаще встречалась в группе узкого комплекса ($p=0,001$).

По данным ЭхоКГ увеличение размеров сердца и снижение сократительной функции было статистически значимо более выражено в группе пациентов с широкими комплексами QRS (табл. 3).

Медиана ФВЛЖ составила 30,7% в группе узкого и 28,7% – в группе широкого комплекса QRS ($p=0,001$). У пациентов последней группы также статистически значимо было выше и систолическое давление в легочной артерии (СДЛА).

Как указано выше, пациенты с ФП составили больше 50% среди всех больных с ХСН ($n=285$; 55,4%). Из них пароксизмальной формой ФП страдали 111 (38,9%) человек, персистирующей или постоянной формой ФП – 174 (61,1%) пациента.

Нами проведен сравнительный анализ клинических характеристик пациентов с ФП в зависимости от продолжительности комплекса QRS (табл. 4).

Пациенты с ХСН, ФП и QRS>130 мс были старше, имели статистически значимо большую ЧСС и более тяжелую систолическую дисфункцию по сравнению с группой с узкими комплексами.

Оценка госпитализации и смертности

В течение года наблюдения после исходной госпитализации из 514 пациентов по поводу декомпенсации ХСН были повторно госпитализированы в стационар 189 (36,8%) больных: 110 (35,2%) человек в группе с узким комплексом QRS против 79 (39,1%) человек в группе широкого комплекса ($p=0,052$).

При оценке прогностических показателей в зависимости от ритма у пациентов с ХСН в сочетании с ФП статистически значимо чаще наблюдали случаи повторной госпитализации по сравнению с СР: при ФП – 135 (47,3%), при СР – 54 (23,5%; $p=0,001$; рис. 3). Повторная госпитализация по причине ХСН при наличии СР статистически значимо чаще происходила у пациентов с широким комплексом QRS по сравнению с больными с узким: 29% ($n=39$) и 20% ($n=19$) соответственно ($p=0,004$). Частота госпитализаций у пациентов с ФП была высокой вне зависимости от ширины комплекса QRS (47% при узком комплексе, 48% – при широком; $p=0,205$; см. рис. 3).

Таблица 4. Сравнительная оценка параметров в группах в зависимости от продолжительности комплекса QRS у пациентов с ФП

Table 4. Comparison of parameters in groups depending on the duration of the QRS complex in patients with atrial fibrillation (AF)

Группа больных/ показатели	Число пациентов с ФП, n=285 (55,4%)		p
	Группа пациентов с QRS≤130 мс (n=176)	Группа пациентов с QRS>130 мс (n=109)	
Пол (м./ж.), абс. (%):	ж. – 9 (5) м. – 167 (95)	ж. – 3(3) м. – 106 (97)	0,899 0,967
Возраст, лет	60,3	66,2	0,001*
ИМТ, кг/м ²	29,7	28,6	0,193
Этиология ХСН, абс. (%):			
ИБС	85 (48,3)	55 (50,4)	0,808
ДКМП	62 (35,2)	34 (31,2)	0,972
ГБ	18 (10,2)	12 (11)	0,777
Прочие	11 (6,25)	8 (7,3)	0,810
ФК ХСН, абс. (%):			
II	59 (33,5)	36 (33,1)	0,656
III	107 (60,8)	63 (57,8)	0,740
IV	10 (5,7)	10 (9,1)	0,881
Анамнез АГ, абс. (%)	105 (59,6)	66 (60,5)	0,882
СД	52 (29,5)	34 (31,2)	0,769
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс. (%)	75 (42,6)	45 (41,3)	0,825
Курение, абс. (%)	70 (39,8)	39 (35,8)	0,501
ЧСС/ЧСЖ, уд/мин	86,6	78,36	0,001*
САД, мм рт. ст.	115,8	115,1	0,887
ДАД, мм рт. ст.	73,7	72,9	0,598
BNP, пг/мл	1191	1195	0,121
ЛП, см	4,9	5,07	0,046*
vЛП, мл	116,5	126,6	0,032
ФВЛЖ, Simpson, %	31,06	28,4	0,001*
СДЛА, мм рт. ст.	42,3	45,02	0,286

Примечание. Simpson – ФВ по Симпсону, процентная доля крови в главной насосной камере, выбрасываемая с каждым ударом сердца, ЧСЖ – частота сокращений желудочков.

Таблица 5. Частота наступления летальных исходов у пациентов с ХСН в зависимости от ритма и ширины QRS

Table 5. The frequency of mortality in patients with CHF, depending on the rhythm and width of the QRS

Параметры	Пациенты с CP (n=229)			Пациенты с ФП (n=285)			p
Число летальных исходов	31 (13,5%)			69 (24,2%)			0,001
Группы пациентов	QRS≤130 мс (n=136)	QRS>130 мс (n=93)	p	QRS≤130 мс (n=176)	QRS>130 мс (n=109)	p	
	22 (16%)	9 (10%)	0,224	44 (25%)	25 (23%)	0,879	

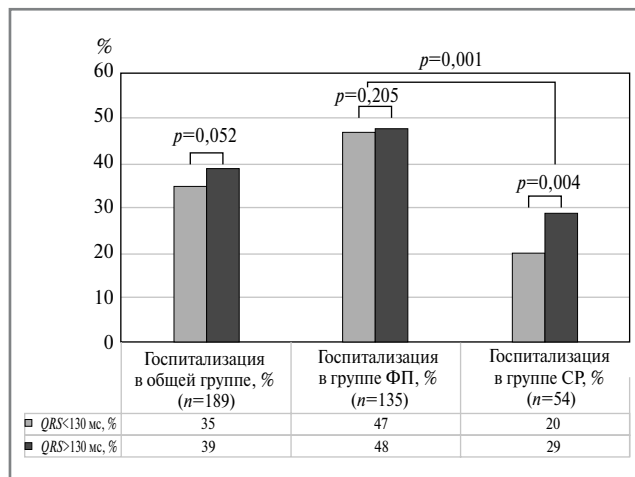


Рис. 3. Частота повторной госпитализации в группах в зависимости от продолжительности комплекса QRS.

Fig. 3. Frequency of rehospitalization in groups depending on the duration of the QRS complex.

В течение 12 мес наблюдения число смертей среди всех пациентов составило 19,5% (n=100). При проведении сравнительного анализа частота летальных исходов в группах в зависимости от продолжительности QRS значимо не различалась: группа широкого QRS – 34 (17%), группа узкого комплекса – 66 (21%; p=0,316).

Число смертей в группах в зависимости от наличия или отсутствия ФП и ширины комплекса QRS представлено в табл. 5. Смертность у пациентов с ФП статистически значимо превышала смертность у пациентов с CP (p=0,001). Продолжительность комплекса QRS не влияла на частоту летальных исходов ни в группе CP, ни в группе ФП.

На основании статистического анализа выживаемости пациентов в зависимости от наличия ФП и ширины QRS установлено, что прогноз в группе узкого и широкого комплекса QRS статистически не различается (рис. 4, а, б).

Обсуждение

В нашем ретроспективном исследовании у пациентов, госпитализированных по поводу ХСНнФВ, отмечалось преобладание продолжительности комплекса QRS<130 мс (60,7%). Согласно результатам крупного регистра, включившего 25 171 человека (возраст 74,6±12,0 года, 39,9% женщин) [11], среди всех пациентов с ХСН широкий комплекс QRS с продолжительностью более 120 мс наблюдался у 31% больных, в то время как пациенты с комплексом QRS до 120 мс составили 69%. Необходимо отметить, что в этом исследовании только 30% больных имели сниженную ФВЛЖ. Можно констатировать, что в целом при ХСН преобладают пациенты с узким комплексом QRS. Необходимо уточнить, что в популяции частота широкого комплекса QRS при ХСН ниже, чем в нашем исследовании,

где преобладают пациенты с более длительным анамнезом ХСН, учитывая специализацию учреждения.

При анализе наших результатов обращало на себя внимание преобладающее число пациентов мужского пола (78%), что вполне сопоставимо с данными крупных регистров. Популяционные исследования показывают, что заболеваемость ХСН выше среди мужчин, чем среди женщин, и она резко увеличивается с возрастом [12]. Следует отметить, что в российском регистре РИФ-ХСН ($n=1003$) [13], включающем пациентов с ХСН и ФП, преобладал мужской пол (56,8%), средний возраст пациентов при этом составил $67,2 \pm 11,3$ года. В то же время крупные регистры, такие как EHFS-II, ESC-HF Pilot и ALARM-HF, демонстрируют преобладание пациентов женского пола [14–16]. При анализе причин ХСН в нашем исследовании преобладали пациенты с ИБС и перенесенным инфарктом миокарда (45%). При этом причиной развития ХСН у значительной доли пациентов была ДКМП (39,5%). Такой большой процент пациентов с ДКМП можно объяснить наличием в клинике специализированного отделения по изучению данной проблемы и, соответственно, госпитализацией именно туда больных с подозрением на ДКМП для верификации диагноза. По данным крупных регистров по СН в целом основными причинами ХСН являются ИБС и АГ [13, 15].

В зависимости от этиологии ХСН продолжительность комплекса QRS < 130 мс чаще наблюдалась при ДКМП, чем при ИБС, поскольку существует взаимосвязь между возрастом пациента и продолжительностью комплекса. Так, ДКМП чаще встречается в молодом возрасте, тогда как ИБС более распространена в более старших возрастных группах. Эти данные согласуются с результатами S. Ghio [17] и соавт. и G. Bleeker [18] и соавт.

Медиана концентрации BNP составила 1190 пг/мл в общей группе пациентов ($n=514$). Данный показатель свидетельствует о тяжести состояния, степени выраженности симптомов сердечной недостаточности и является прогностическим маркером у данной категории пациентов [19, 20].

Необходимо отметить, что почти у всех больных систолическое артериальное давление (САД) было близко к норме (117,4 мм рт. ст.). Хорошо известно, что высокое САД является неблагоприятным прогностическим маркером при оценке риска большинства кардиологических пациентов. Однако по данным крупного метаанализа, в котором изучали взаимосвязь между САД и смертностью при ХСН, более благоприятный прогноз имели пациенты с более высоким уровнем артериального давления [21].

По результатам нашего ретроспективного анализа ФП выявлена более чем у 1/2 (55%) пациентов. Согласно результатам двух крупных исследований PARADIGM-HF и ATMOSPHERE, у 35,6% пациентов с ХСН и ФП зафиксированы различные формы ФП [22–25]. Полученные нами данные демонстрируют, что пациенты с ХСН с узким и широким комплексами QRS в сочетании с ФП отличаются более высоким ФК ХСН, что согласуется с данными других исследователей [7].

Частота повторной госпитализации по причине сердечной недостаточности в течение года в нашем исследовании составила 36,8%. Согласно данным крупного регистра ESC-HF-LT [26], пациенты с ХСН в течение 12 мес были повторно госпитализированы в 28,1% случаев. Сочетание ХСН и ФП в нашей работе статистически значимо повышает частоту госпитализаций по сравнению с СР. Аналогичные данные получены и в крупном регистре, включавшем 14 964 пациента [27], где было показано ухудшение прогноза у пациентов с ХСН и ФП вне зависимости от ФВЛЖ. Частота

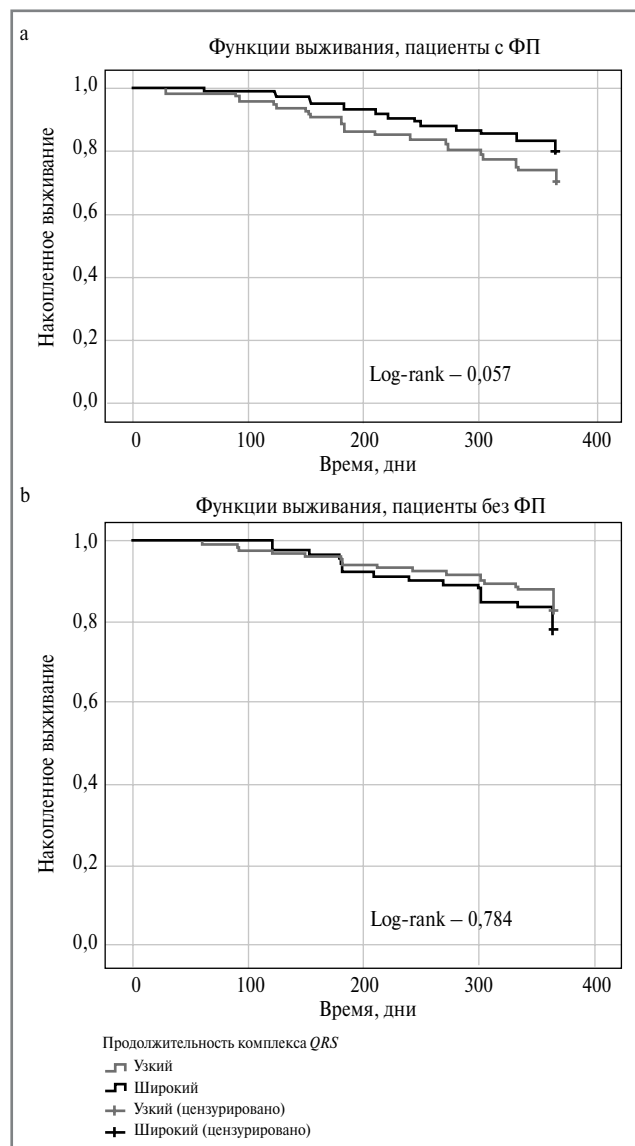


Рис. 4. Выживаемость пациентов (кривые Каплана–Мейера) с ХСН в зависимости от ширины комплекса QRS: (a) у пациентов с ФП, (b) у пациентов без ФП.

Fig. 4. Patient survival (Kaplan–Mayer curves) depending on the width of the QRS complex: (a) in patients with AF, (b) in patients without AF.

госпитализаций у пациентов с СР и широким комплексом QRS оказалась статистически значимо выше ($p=0,004$), чем при узком комплексе. Однако при анализе группы пациентов с ФП частота госпитализаций в зависимости от данного показателя не различалась. Таким образом, на частоту госпитализаций оказывает существенное влияние наличие у пациентов ФП. При СР госпитализации чаще происходят у пациентов с широкими комплексами QRS.

За 12 мес, по данным нашего ретроспективного анализа, общая частота наступления летального исхода среди всех пациентов составила 19,5%. Наш результат согласуется с результатами крупных исследований [28]. Так, годовая смертность у пациентов с ХСН по итогам анализа Олмстедского регистра составила 20,2% [29]. Выживаемость в нашем исследовании зависела от наличия у пациентов ФП, в то время как связь выживаемости с шириной комплекса QRS оказалась статистически не значимой.

Заключение

Ретроспективный анализ историй болезней пациентов с ХСН и ФВ в зависимости от продолжительности комплекса QRS показал, что расширение QRS сопровождается повышением частоты повторной госпитализации у пациентов с СР. У пациентов с ХСН и ФП частота госпитализаций существенно выше, чем при СР, и не зависит от продолжительности QRS.

В нашем исследовании у пациентов с ХСН не установлено значимого влияния показателя ширины QRS на смертность. Частота наступления неблагоприятных исходов повышалась в связи с присоединением ФП, что, вероятнее всего, является более значимым фактором риска, чем продолжительность комплекса QRS. Пациенты с ФП и узким комплексом QRS имеют такой же неблагоприятный прогноз, как и при расширении комплекса QRS, и требуют пристального внимания кардиологов.

Число пациентов с ХСН с узким комплексом QRS и ФП имеет тенденцию к росту, это подчеркивает необходимость разработки эффективных стратегий в отношении оптимизации лечения пациентов с ХСН и ФВ с комплексом QRS <130 мс и ФП.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», протокол №261. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Chazov National Medical Research Center of Cardiology. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
ГБ – гипертоническая болезнь
ДКМП – дилатационная кардиомиопатия
ИБС – ишемическая болезнь сердца
КВД – кардиовертер-дефибриллятор
САД – систолическое артериальное давление
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
СР – синусовый ритм
СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия
ФВ – фракция выброса
ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка

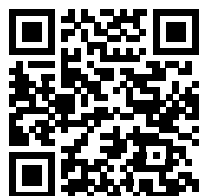
ФК ХСН – функциональный класс сердечной недостаточности по шкале NYHA (New York Heart Association)
ФП – фибрилляция предсердий
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ХСН и ФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография
BNP – мозговой натрийуретический пептид

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2017;3(1):7-11. DOI:10.15420/cfr.2016.25:2
- Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart.* 2007;93(9):1137-46. DOI:10.1136/hrt.2003.025270
- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics – 2012 update: a report from the American Heart Association [published correction appears in *Circulation*]. *Circulation.* 2012;125(1):e2-e220. DOI:10.1161/CIR.0b013e31823ac046
- Kotecha D, Piccini JP. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? *Eur Heart J.* 2015;36(46):3250-7. DOI:10.1093/eurheartj/ehv513
- Dhingra R, Ho Nam B, Benjamin EJ, et al. Cross-sectional relations of electrocardiographic QRS duration to left ventricular dimensions: the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(5):685-9. DOI:10.1016/j.jacc.2004.11.046
- Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med.* 2013;369(15):1395-405. DOI:10.1056/NEJMoa1306687
- Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol.* 2003;91(6A):2D-8D. DOI:10.1016/s0002-9149(02)03373-8
- Bleeker GB, Holman ER, Steendijk P, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(11):2243-50. DOI:10.1016/j.jacc.2006.07.067
- Taylor B, Gorcsan J 3rd, Bax JJ, et al. Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Heart Failure and Narrow QRS Complexes. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(12):1325-33. DOI:10.1016/j.jacc.2018.01.042
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726. DOI:10.1093/eurheartj/ehab368
- Lund LH, Jurga J, Edner M, et al. Prevalence, correlates, and prognostic significance of QRS prolongation in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2013;34(7):529-39. DOI:10.1093/eurheartj/ehs305
- Orso F, Fabbri G, Maggioni AP. Epidemiology of Heart Failure. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;243:15-33. DOI:10.1007/164_2016_74
- Терещенко С.Н., Романова Н.В., Жиров И.В., и др. Российский регистр больных хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий (РИФ-ХСН): клинико-демографические характеристики выборки на момент включения в регистр.

- Сердечная недостаточность. 2016;17(6):418-26. [Tereshchenko SN, Romanova NV, Zhirov IV, et al. Russian Registry of Patients with Chronic Heart Failure and Atrial Fibrillation (RIF-CHF): Clinical and demographic characteristics of the sample upon inclusion into the Registry. *Serdechnaia Nedostatochnost'*. 2016;17(6):418-26 (in Russian)]. DOI:10.18087/RHFJ.2016.6.2276
14. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J*. 2006;27(22):2725-36. DOI:10.1093/eurheartj/ehl193
 15. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2010;12(10):1076-84. DOI:10.1093/eurjhf/hfq154
 16. Follath F, Yilmaz MB, Delgado JF, et al. Clinical presentation, management and outcomes in the Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment (ALARM-HF). *Intensive Care Med*. 2011;37(4):619-26. DOI:10.1007/s00134-010-2113-0
 17. Ghio S, Constantin C, Klersy C, et al. Interventricular and intraventricular dyssynchrony are common in heart failure patients, regardless of QRS duration. *Eur Heart J*. 2004;25(7):571-8. DOI:10.1016/j.ehj.2003.09.030
 18. Bleeker GB, Yu CM, Nihoyannopoulos P, et al. Optimal use of echocardiography in cardiac resynchronisation therapy. *Heart*. 2007;93(11):1339-50. DOI:10.1136/hrt.2005.076422
 19. Moe GW. B-type natriuretic peptide in heart failure. *Curr Opin Cardiol*. 2006;21(3):208-14. DOI:10.1097/01.hco.0000221582.71619.84
 20. Maisel AS, Duran JM, Wettersten N. Natriuretic Peptides in Heart Failure: Atrial and B-type Natriuretic Peptides. *Heart Fail Clin*. 2018;14(1):13-25. DOI:10.1016/j.hfc.2017.08.002
 21. Raphael CE, Whinnett ZI, Davies JE, et al. Quantifying the paradoxical effect of higher systolic blood pressure on mortality in chronic heart failure. *Heart*. 2009;95(1):56-62. DOI:10.1136/hrt.2007.134973
 22. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail*. 2013;15(9):1062-73. DOI:10.1093/eurjhf/hft052
 23. Krum H, Massie B, Abraham WT, et al. Direct renin inhibition in addition to or as an alternative to angiotensin converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale and design of the Aliskiren Trial to Minimize OutcomeS in Patients with HEart failure (ATMOSPHERE) study. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(1):107-14. DOI:10.1093/eurjhf/hfq212
 24. Weng LC, Preis SR, Hulme OL, et al. Genetic Predisposition, Clinical Risk Factor Burden, and Lifetime Risk of Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2018;137(10):1027-38. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031431
 25. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res*. 2013;113(6):646-59. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.113.300268
 26. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1574-85. DOI:10.1002/ehfj.813
 27. Zafir B, Lund LH, Laroche C, et al. Prognostic implications of atrial fibrillation in heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: a report from 14964 patients in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur Heart J*. 2018;39(48):4277-84. DOI:10.1093/eurheartj/ehy626
 28. Conrad N, Judge A, Tran J, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet*. 2018;391(10120):572-80. DOI:10.1016/S0140-6736(17)32520-5
 29. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med*. 2015;175(6):996-1004. DOI:10.1001/jamainternmed.2015.0924

Статья поступила в редакцию/The article received: 09.12.2021



OMNIDOCTOR.RU

Зонулин и I-FABP – маркеры повреждения энтероцитов при целиакии

С.В. Быкова[✉], Е.А. Сабельникова, А.А. Новиков, Е.В. Бауло, С.Г. Хомерики, А.И. Парфенов

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить показатели сывороточного белка, связывающего жирные кислоты I-FABP (Fatty-Acid-Binding Protein), и фекального зонулина в качестве маркеров проницаемости слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК) у больных целиакией.

Материалы и методы. Обследован 151 больной целиакией (25 мужчин и 126 женщин). Медиана возраста составила 42 года. В группу 1 включены 58 больных с впервые выявленной целиакией, в группу 2 – 38 больных, осознанно или неосознанно нарушающих аглютеновую диету, группу 3 составили 55 больных, строго соблюдающих аглютеновую диету. Контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев: 4 мужчины и 16 женщин. Всем больным выполняли эзофагогастродуоденоскопию с биопсией СОТК и оценкой дуоденобиоптатов по Маршу. В сыворотке крови определяли уровень антител к тканевой трансглутаминазе классов IgA и IgG методом иммуноферментного анализа с помощью наборов производства Orgentec Diagnostics GmbH (ФРГ), концентрацию I-FABP в сыворотке крови определяли с помощью наборов Hycult Biotech (Нидерланды), содержание зонулина в кале исследовали методом иммуноферментного анализа с использованием наборов компании Immundiagnostik AG (ФРГ). Статистический анализ проведен с использованием программы Statistica 13.3 (StatSoft Inc., США).

Результаты. Отмечено достоверное повышение уровней антител к тканевой трансглутаминазе IgA [120,0 (41,1–200)] и IgG [31,4 (5,5–78,9)] Ед/мл у больных 1-й группы по сравнению с пациентами 2-й [IgA 9,1 (2,9–87,6) и IgG 3,8 (2,2–19,7)] Ед/мл и 3-й групп [IgA 1,6 (1,0–3,2) и IgG 2,2 (1,15–2,53); $p < 0,01$]. Уровень I-FABP в сыворотке крови у больных 1-й группы в среднем составил 2045, у больных 2-й группы – 1406, у больных 3-й группы – 1000 пг/мл. У всех больных отмечено достоверное повышение средних показателей I-FABP по сравнению с контролем (1, 2 и контроль – $p < 0,01$, 3 и контроль – $p = 0,016$). У больных с атрофией СОТК III A–C степени по Маршу уровни I-FABP зависели от степени повреждения СОТК и достоверно отличались от контроля: Марш IIIA (медиана 1310, межквартильный диапазон 1212–1461 пг/мл), Марш IIIB (медиана 2090, межквартильный диапазон 1812–2322 пг/мл), а также Марш IIIC (медиана 2058, межквартильный диапазон 1858–2678 пг/мл). Концентрация зонулина в кале у больных 1-й группы в среднем составляла 111,6, 2-й группы – 90,5, 3-й группы – 50 нг/мл. Концентрация зонулина в кале увеличивалась по мере нарастания степени атрофии СОТК ($r = 0,585$; $p < 0,01$). Таким образом, несмотря на то, что оба этих маркера могут указывать на нарушение проницаемости, каждый из них свидетельствует о повреждении определенного уровня кишечного барьера, не всегда связанного со степенью атрофии СОТК.

Заключение. Определение уровней сывороточного I-FABP и зонулина кала у больных целиакией позволяет оценивать кишечную проницаемость и может служить неинвазивным маркером мониторинга текущих структурных изменений СОТК без необходимости эндоскопии.

Ключевые слова: целиакия, зонулин, I-FABP, аглютеновая диета, проницаемость слизистой оболочки тонкой кишки

Для цитирования: Быкова С.В., Сабельникова Е.А., Новиков А.А., Бауло Е.В., Хомерики С.Г., Парфенов А.И. Зонулин и I-FABP – маркеры повреждения энтероцитов при целиакии. Терапевтический архив. 2022;94(4):511–516. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201480

Введение

Целиакия – заболевание, обусловленное аутоиммунным повреждением слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК), вызванным употреблением глютена у генетически предрасположенных людей [1–3]. Иммуновоспалительный процесс при целиакии приводит к развитию атрофии ворсинок СОТК вследствие повышенного апоптоза, но до конца патогенез при этом заболевании неизвестен [4]. Остается непонятным процесс регенерации энтероцитов в условиях безглютенового питания [5–7].

Между тем энтероциты являются основной анатомической и функциональной единицей эпителиального барьера тонкой кишки, участвующего в процессах ассимиляции питательных веществ, поэтому понимание процесса их

восстановления при целиакии имеет первостепенное значение.

Для мониторинга активности целиакии и тщательности соблюдения аглютеновой диеты (АГД) исследуют антитела к тканевой трансглутаминазе (АТtTG) классов иммуноглобулин (Ig)A и G и глиадину (AGA). Но эти показатели не отражают степень повреждения эпителиального барьера. При морфологическом исследовании СОТК невозможно судить о состоянии барьерной функции кишечного эпителия. В связи с этим актуальной проблемой является поиск неинвазивных маркеров повреждения энтероцитов. Одним из них может служить содержание в сыворотке крови цитозольного белка, связывающего жирные кислоты (Fatty-Acid-Binding Protein-I – I-FABP), а другим – содержание зонулина в кале.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Быкова Светлана Владимировна** – канд. мед. наук, зав. отд.-нием невоспалительной патологии кишечника. E-mail: s.bykova@mknc.ru; ORCID: 0000-0001-9576-2953

Сабельникова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, зам. дир. по научной работе. ORCID: 0000-0001-7519-2041

Новиков Александр Александрович – д-р биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. клинической иммунологии. ORCID: 0000-0003-2130-5236

Бауло Елена Васильевна – врач-лаборант отд.-ния невоспалительной патологии кишечника. ORCID: 0000-0002-8300-7608

Хомерики Сергей Германович – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. патоморфологии. ORCID: 0000-0003-4308-8009

Парфенов Асфольд Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. отд. патологии кишечника. ORCID: 0000-0002-9782-4860

[✉]**Svetlana V. Bykova.** E-mail: s.bykova@mknc.ru; ORCID: 0000-0001-9576-2953

Elena A. Sabelnikova. ORCID: 0000-0001-7519-2041

Aleksandr A. Novikov. ORCID: 0000-0003-2130-5236

Elena V. Baulo. ORCID: 0000-0002-8300-7608

Sergey G. Khomeriki. ORCID: 0000-0003-4308-8009

Asfold I. Parfenov. ORCID: 0000-0002-9782-4860

Zonulin and I-FABP are markers of enterocyte damage in celiac disease

Svetlana V. Bykova[✉], Elena A. Sabelnikova, Aleksandr A. Novikov, Elena V. Baulo, Sergey G. Khomeriki, Asfold I. Parfenov

Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the level of serum I-FABP (Fatty-Acid-Binding Protein – a protein that binds fatty acids) and fecal zonulin as markers of the permeability of the mucous membrane of the small intestine in celiac patients.

Materials and methods. A total of 151 celiac patients (25 men and 126 women) were examined. The median age was 42 years. Group I included 58 patients with newly diagnosed celiac disease; in group 2 – 38 patients, knowingly or unknowingly violating the gluten-free diet; group 3 consisted of 55 patients strictly observing gluten-free diet. The control group consisted of 20 healthy volunteers: 4 men and 16 women. All patients underwent esophagogastroduodenoscopy by biopsy of the mucous membrane of the small intestine and assessment of duodenobioptates according to Marsh. In the blood serum, the level of antibodies to tissue transglutaminase IgA and IgG was determined by the enzyme-linked immunosorbent assay using kits manufactured by Orgentec Diagnostics GmbH (Germany), the concentration of I-FABP in blood serum was determined using Hycult Biotech kits (Netherlands). The content of zonulin in feces was investigated by enzyme-linked immunosorbent assay using kits from Immundiagnostik AG (Germany). Statistical analysis was performed using the Statistica 13.3 software (StatSoft Inc., USA).

Results. There was a significant increase in the level of antibodies to tissue transglutaminase IgA [120.0 (41.1–200)] IU/ml and IgG [31.4 (5.5–78.9)] IU/ml in patients of group 1 compared with group 2 [IgA 9.1 (2.9–87.6)] and IgG [3.8 (2.2–19.7)] IU/ml and group 3 [IgA 1.6 (1.0–3.2)] and IgG [2.2 (1.15–2.53)] ($p < 0.01$). The level of I-FABP in blood serum in patients of group 1 averaged 2045 pg/ml, in patients in group 2 – 1406 pg/ml, in patients in group 3 – 1000 pg/ml. All patients showed a significant increase in the mean I-FABP values compared to controls (1, 2 and control – $p < 0.01$, 3 and control – $p = 0.016$). In patients with Marsh grade III A–C atrophy, the I-FABP level depended on the degree of damage to the mucosa and significantly differed from the control: Marsh IIIA (median: 1310 pg/ml, interquartile range: 1212–1461 pg/ml), Marsh IIIB (median: 2090 pg/ml, interquartile range: 1812–2322 pg/ml) as well as Marsh IIIC (median: 2058 pg/ml, interquartile range: 1858–2678 pg/ml). The concentration of zonulin in feces in patients of group 1 averaged 111.6 pg/mg, in patients of group 2 – 90.5 pg/mg. In patients of group 3 – 50 IU/ml. The concentration of zonulin in feces increased as the degree of mucosa atrophy increased ($r = 0.585$, $p < 0.01$). However, despite the fact that both of these markers may indicate impaired permeability, each of them indicates damage to a certain level of the intestinal barrier, which is not always associated with the degree of mucosa atrophy.

Conclusion. Determination of serum I-FABP and fecal zonulin levels in celiac patients allows for the assessment of intestinal permeability and can serve as non-invasive markers for monitoring ongoing structural changes in the mucosa without the need for endoscopy.

Keywords: celiac disease, zonulin, I-FABP, gluten-free diet, permeability of the mucous membrane of the small intestine

For citation: Bykova SV, Sabelnikova EA, Novikov AA, Baulo EV, Khomeriki SG, Parfenov AI. Zonulin and I-FABP are markers of enterocyte damage in celiac disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(4):511–516. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201480

По данным J. Derikx и соавт., I-FABP, присутствующий в энтероцитах, оказался маркером повреждения кишечного эпителия [8].

Зонин относится к семейству белков, родственных гаптоглобину-2, который является одним из основных компонентов, создающих плотность межэпителиальных контактов, обеспечивающих барьерную функцию СОТК.

В связи с изложенным представляется важным исследовать уровень этих маркеров у больных целиакией с различной степенью восстановления СОТК.

Цель исследования – оценить показатели I-FABP и фекального зонулина в качестве маркеров проницаемости СОТК у больных целиакией.

Материалы и методы

Обследован 151 пациент с целиакией, подтвержденной гистологическими и серологическими исследованиями, выполненными в период стационарного лечения в отделении невоспалительной патологии ГБУЗ «МКНПЦ им. А.С. Логинова». Медиана (Me) возраста обследованных больных составила 42 года (Q1–Q3 30–56 лет). Среди обследованных мужчин – 25 (16,6%), Me возраста – 29 лет; женщин – 126 (83,4%), Me возраста – 45 лет.

При сборе анамнеза уделяли особое внимание приверженности АГД, осознанному или неосознанному ее нарушению и длительности ее соблюдения.

Все больные разделены на 3 группы в зависимости от тщательности соблюдения АГД. Всего 58 пациентов с впервые выявленной целиакией до назначения АГД составили 1-ю группу. Во 2-ю группу включены 38 больных с ранее установленным диагнозом целиакии, соблюдавших АГД в сроки от 6 мес до 18 лет, но недостаточно строго

следовавших рекомендациям и осознанно или неосознанно употреблявших продукты, содержащие глютен. В эту же группу вошли больные, соблюдающие АГД не более 6 мес, поэтому у них еще сохранялись клинические симптомы, повышенные титры аутоантител и разной степени выраженности атрофия ворсинок СОТК. Третью группу составили 55 больных, тщательно соблюдавших АГД в сроки от 6 мес до 15 лет.

Как видно из **табл. 1**, существенных гендерных различий в группах пациентов нет.

Контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев, 4 (20%) мужчин и 16 (80%) женщин.

Сывороточные уровни иммуноглобулинов IgA/IgG АТтТГ и IgA/IgG АГА определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов производства Orgentec Diagnostics GmbH (ФРГ), I-FABP – Hycult Biotech (Нидерланды). Содержание зонулина в кале измеряли методом ИФА с использованием наборов компании Immundiagnostik AG (ФРГ).

Всем больным выполняли эзофагогастродуоденоскопию с морфологическим исследованием СОТК, полученной из залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки. Гистологическую оценку препаратов проводили в соответствии с классификацией степеней целиакии по М. Marsh.

Статистический анализ проведен с помощью программы Statistica 13.3 (StatSoft Inc., США). Систематизация исходной информации осуществлялась в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016.

Результаты

Для определения тщательности соблюдения АГД проанализированы уровни IgA и IgG АТтТГ и IgA и IgG АГА.

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных целиакией (n=151)**Table 1. Comparative characteristics of patients with celiac disease (n=151)**

Характеристика	1-я группа (n=58)	2-я группа (n=38)	3-я группа (n=55)
Возраст, Ме (Q1–Q3)*	43,0 (32,25–52)	47,5 (37,25–66,75)	36,0 (24,5–51)
Число мужчин/женщин, абс. (%)*	7/51 (12,1/87,9)	5/33 (13,2/86,8)	13/42 (23,6/76,4)

* $p>0,05$ при сравнении групп между собой.**Таблица 2. Сравнительная характеристика серологических маркеров целиакии в зависимости от тщательности соблюдения АГД****Table 2. Comparative characteristics of serological markers of celiac disease, depending on the carefulness of diet**

Антитела, Ед/мл	Ме (Q1–Q3) в группах больных				Kruskal p-value
	1-я группа (n=58)	2-я группа (n=38)	3-я группа (n=55)	Группа контроля (n=20)	
АГА IgA	100,0 (22,6–100,0)	16,2 (2,8–99,5)	2,9 (2,0–4,7)	2,2 (2,0–3,7)	<0,01
АГА IgG	81,6 (36,8–100,0)	17,2 (7,3–84,5)	4,00 (2,2–7,6)	3,8 (2,1–8,2)	<0,01
АТтТГ IgA	120,0 (41,1–200,0)	9,1 (2,9–87,6)	1,6 (1,0–3,2)	1,4 (1,0–3,4)	<0,01
АТтТГ IgG	31,4 (5,5–78,9)	3,8 (2,2–19,7)	2,2 (1,152,5)	2,4 (1,6–3,4)	<0,01

Таблица 3. Патогистологическая характеристика СОТК у больных целиакией в зависимости от тщательности соблюдения АГД**Table 3. Pathohistological characteristics of mucous membrane of the small intestine in patients with celiac disease, depending on the carefulness of diet**

Характеристика СОТК	Группы больных, абс. (%)		
	1-я (n=58)	2-я (n=38)	3-я (n=55)
Марш*	0	0 (0)	46 (83,6)
	1	0 (0)	9 (16,4)
	2	0 (0)	7 (12,7)
	3А	14 (24,1)	11 (20,0)
	3В	15 (25,9)	4 (7,3)
	3С	29 (50,0)	7 (12,7)
Количество межэпителиальных лимфоцитов**	45,0 (35,0–63,5)	40,0 (30,0–50,0)	10,0 (5,0–25,0)

* $\chi^2<0,05$ при сравнении групп между собой.**критерий Крускала $p<0,05$ при сравнении групп между собой.

Низкая специфичность и чувствительность АГА не позволяют использовать их для диагностики целиакии, поэтому в настоящее время рекомендуется определять их уровни для оценки тщательности соблюдения АГД. Сравнительная характеристика АТтТГ и АГА у обследован-

ных в зависимости от приверженности АГД приведена в табл. 2.

Кроме серологических анализов проанализирована степень атрофии ворсинок СОТК у больных в 3 группах. Зависимость патогистологической характеристики СОТК по Маршу от тщательности соблюдения АГД больными целиакией приведена в табл. 3.

Во всех 3 группах проанализированы уровни сывороточного I-FABP и фекального зонулина. При сравнении исследуемых групп обнаружено, что уровень I-FABP достоверно не отличался у больных с впервые выявленной целиакией и больных, нарушающих АГД (1 и 2-й группы), в то время как у больных, строго соблюдающих АГД (3-я группа), уровень его был достоверно ниже, чем в 1 и 2-й группах (табл. 4).

При анализе концентрации зонулина в кале установлены наиболее высокие его значения у больных 1-й группы, в среднем они составили 111,6 нг/мл. Схожие значения зонулина (90,5 нг/мл) наблюдались у больных 2-й группы. У пациентов 3-й группы средняя концентрация зонулина составила 50 нг/мл (см. табл. 4).

Из табл. 4 следует, что наиболее высокие показатели I-FABP и зонулина зафиксированы в 1-й группе больных, что подтверждается наличием иммунного воспаления СОТК и, как следствие, наличием атрофии ее ворсинок. Во 2-й группе эти показатели также повышены, что позволяет предполагать частичное нарушение целостности кишечного барьера в связи с еще сохраняющимися структурными повреждениями СОТК. В 3-й группе происходит

Таблица 4. Концентрация I-FABP в сыворотке крови и зонулина в кале у больных целиакией**Table 4. Concentrations of I-FABP in blood serum and zonulin in feces in patients with celiac disease**

Показатель	Группы больных, Ме (Q1–Q3)			
	1-я (n=58)	2-я (n=38)	3-я (n=55)	Контроль (n=20)
I-FABP, нг/мл	2045** (1690–2350)	1406*** (1202–2118)	1000** (793,7–1347)	845 (460–999,2)
Зонулин, нг/мл	111,6** (103,1–124)	90,5*** (71,6–102,7)	55,0 (50–65)	60 (45–63,4)

* $p<0,01$ при сравнении 1 и 2-й групп с группой контроля.** $p<0,05$ при сравнении 3-й группы с группой контроля.* $p<0,01$ при сравнении 1 и 3-й групп.** $p<0,01$ при сравнении 2 и 3-й групп.

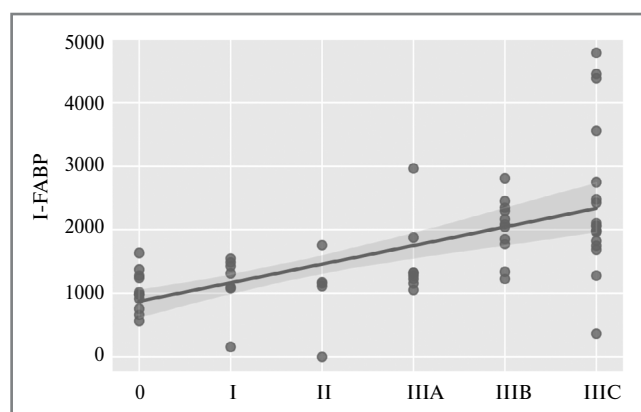


Рис. 1. График визуализации распределений значений I-FABP в зависимости от степени атрофии СОТК по Маршу ($r=0,540$, $p\text{-value}=0,01$).

Fig. 1. Graph of visualization of distributions of I-FABP values depending on the degree of mucous membrane of the small intestine atrophy according to Marsh ($r=0.540$, $p\text{-value}=0.01$).

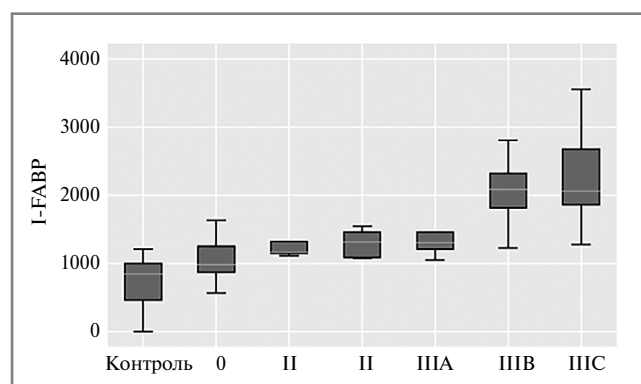


Рис. 2. Концентрация I-FABP в сыворотке крови у пациентов с различной степенью атрофии ворсинок СОТК по Маршу.

Fig. 2. Concentration of I-FABP in blood serum in patients with various degrees of atrophy of the small intestine mucosa according to Marsh.

постепенное укрепление межклеточных контактов, как следствие, уменьшение проницаемости СОТК с достоверным снижением концентрации зонulina и I-FABP по сравнению с показателями 1 и 2-й групп больных. Однако несмотря на высокую приверженность АГД уровень I-FABP у этих больных не достигает значений группы контроля.

Учитывая, что в 3-й группе отмечались наиболее низкие значения I-FABP и зонulina, можно предположить, что их уровень зависит от степени атрофии СОТК. С целью уточнения этого предположения мы сравнили показатели у больных с разной степенью атрофии СОТК. Оказалось, что уровни I-FABP в сыворотке крови повышаются по мере прогрессирования степени атрофии СОТК по Маршу (рис. 1).

Отмечено также, что у больных с любой степенью атрофии ворсинок СОТК уровень I-FABP в сыворотке крови достоверно выше, чем в контрольной группе ($p<0,05$) (рис. 2).

При этом у больных с наиболее выраженной степенью атрофии (Марш IIIA–C) уровень I-FABP достоверно отличался от контроля в зависимости от степени повреж-

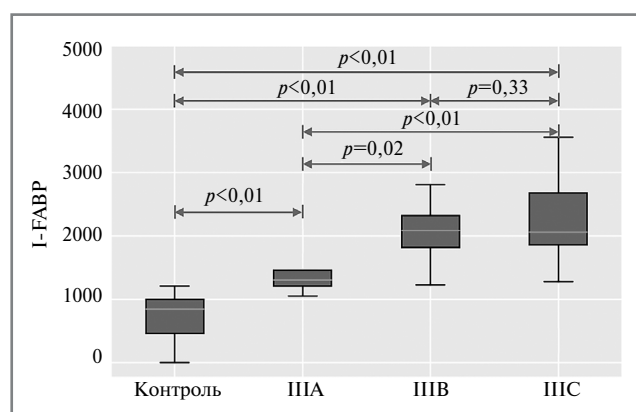


Рис. 3. Уровень I-FABP в сыворотке крови у больных с разной степенью атрофии Марш III.

Fig. 3. Level of I-FABP in blood serum in patients with varying degrees of atrophy Marsh III.

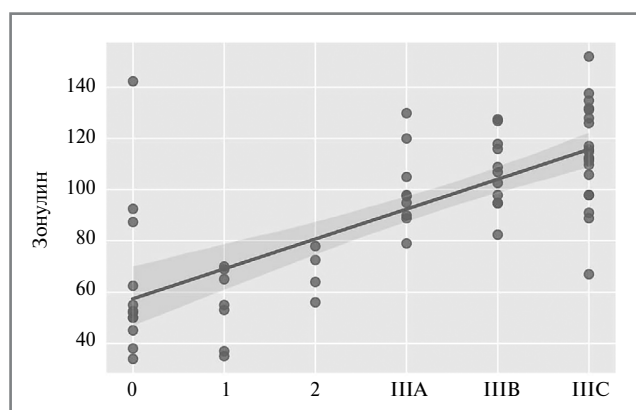


Рис. 4. График визуализации распределений значений зонulina в зависимости от степени атрофии СОТК по Маршу ($r=0,585$, $p\text{-value}<0,01$).

Fig. 4. Graph of visualization of the distributions of zonulin values depending on the degree of mucosa atrophy according to Marsh ($r=0.585$, $p\text{-value}<0.01$).

дения СОТК: Марш IIIA (медиана 1310 пг/мл, межквартильный диапазон 1212–1461 пг/мл), Марш IIIB (медиана 2090 пг/мл, межквартильный диапазон 1812–2322 пг/мл), а также Марш IIIC (медиана 2058 пг/мл, межквартильный диапазон 1858–2678 пг/мл); рис. 3.

Таким образом, по мере нарастания степени атрофии СОТК повышаются уровни I-FABP в крови, свидетельствующие о повреждении эпителия кишечных ворсинок. Обращает на себя внимание также достоверное повышение I-FABP у пациентов с минимальными стадиями атрофии ворсинок (Марш 0–I), указывающее на повышенную проницаемость СОТК у пациентов с, казалось бы, ее полным структурным восстановлением.

Аналогичным образом мы проанализировали зависимость уровня зонulina от степени атрофии СОТК и обнаружили ту же закономерность (рис. 4, 5).

Наиболее значительные изменения уровня зонulina в кале отмечались при выраженном повреждении СОТК, соответствующем степени атрофии Марш III (рис. 6). Оказалось также, что по мере восстановления структуры СОТК, начиная со степени атрофии Марш II и заканчивая Марш 0, уровень фекального зонulina не отличался от показателей контрольной группы.

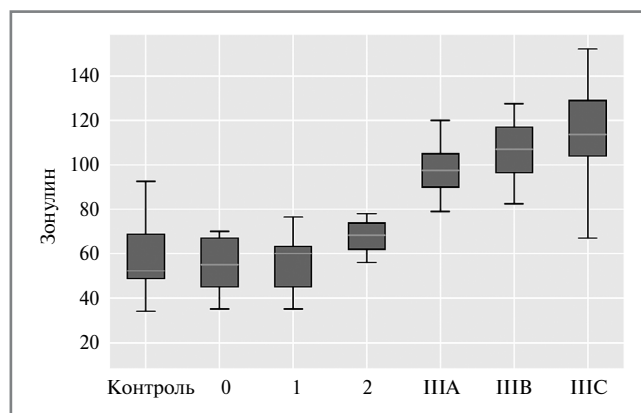


Рис. 5. Концентрация зонулина в кале в зависимости от степени атрофии СОТК по Маршу.

Fig. 5. Concentration of zonulin in feces, depending on the degree of atrophy of the mucous small intestine according to Marsh.

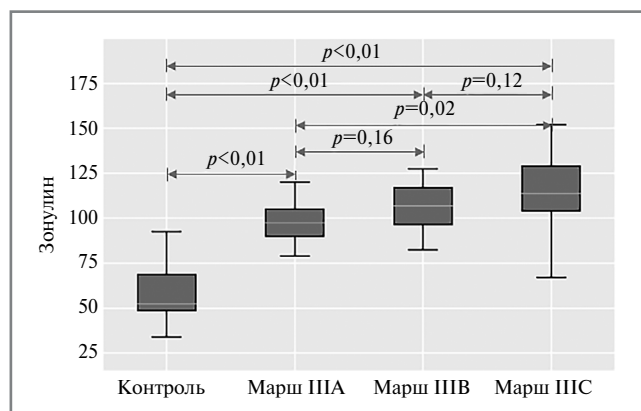


Рис. 6. Зависимость уровня фекального зонулина от степени атрофии Марш III.

Fig. 6. Dependence of the level of fecal zonulin on the degree of atrophy March III.

Обсуждение

Поскольку при целиакии энтероциты являются основной мишенью в патологическом процессе, то понимание механизма их восстановления является основой объяснения клинических особенностей болезни и оценки качества терапии. Опираясь на полученные данные, можно сделать следующие выводы о роли сывороточного I-FABP и фекального зонулина в нарушении кишечного барьера у больных целиакией.

Во-первых, уровень I-FABP как маркера повреждения энтероцитов значительно повышен у больных, не соблюдающих АГД. Во-вторых, некоторое повышение уровня I-FABP сохраняется у пациентов, несмотря на строгое соблюдение АГД.

Это свидетельствует о неполном восстановлении структуры энтероцитов, что согласуется с наблюдениями, указывающими на медленное и неполное восстановление СОТК у больных, соблюдающих АГД [6–8].

Также известно, что уровень I-FABP достоверно коррелирует со степенью атрофии ворсинок СОТК. При этом у пациентов с отсутствием атрофии показатели данного маркера сохранялись повышенными, несмотря на строгое соблюдение АГД.

Таким образом, ультраструктурные нарушения целостности энтероцита сохраняются даже при длительном соблюдении АГД и при, казалось бы, полном восстановлении СОТК, что и подтверждается повышенным уровнем I-FABP в сыворотке крови.

При исследовании уровня фекального зонулина у больных целиакией установлено снижение его до нормы при строгом соблюдении АГД, в то время как у пациентов, не соблюдающих диету, его значения выше. Также нами выявлена особенность связи уровня фекального зонулина со степенью атрофии СОТК. У больных с выраженной атрофией ворсинок его значения существенно превышали контрольные показатели, а у пациентов с незначительной степенью атрофии (Марш II) не выходили за пределы нормы. Эти данные позволяют предполагать более быстрое восстановление комплекса плотных межэпителиальных контактов по сравнению с восстановлением структуры поврежденных энтероцитов.

В то же время не обнаружено сильной связи между уровнем зонулина и атрофией СОТК. Возможно, в дальнейшем, опираясь на большую группу больных, окажется возможным рекомендовать тест с зонулином в качестве маркера, указывающего на тяжелую степень атрофии.

В настоящее время неизвестно, влияет ли повреждение энтероцитов на способность усвоения всех питательных компонентов, особенно у пациентов, строго соблюдающих АГД и имеющих полностью восстановленную структуру СОТК. Тем не менее имеются данные о том, что сохраняющееся повреждение энтероцитов у больных целиакией может способствовать персистенции клинических симптомов и повышает риск долгосрочных осложнений, в том числе аутоиммунных и злокачественных заболеваний.

С учетом вышеизложенного напрашивается вывод о необходимости надежного неинвазивного маркера повреждения энтероцитов для эффективного мониторинга восстановления СОТК у больных целиакией в течение дальнейшей жизни. В то же время уже сейчас, опираясь на полученные данные, есть основания считать, что уровень I-FABP в сыворотке крови можно рассматривать в качестве подобного маркера. В свою очередь, фекальный зонулин можно рекомендовать к использованию для выявления выраженного повреждения СОТК еще до проведения гистологического исследования. Однако для подтверждения данных гипотез необходимы дальнейшие исследования.

Заключение

Максимальные концентрации I-FABP и зонулина в сыворотке крови обнаружены у больных с впервые выявленной целиакией, а также у больных, нарушающих АГД. В группе больных, строго соблюдающих АГД, уровень I-FABP снижался, но не достигал нормальных значений, в то же время уровень фекального зонулина не отличался от такового в группе контроля.

Средние показатели I-FABP и зонулина коррелировали со степенью атрофии СОТК ($p < 0,01$). Однако по мере восстановления структуры СОТК уровень I-FABP сохранялся минимально повышенным, в том числе у больных с нормальной гистологической картиной. Показатели зонулина сохранялись повышенными только при значительной атрофии ворсин и достигали нормальных значений при минимальной степени атрофии СОТК.

Определение уровней сывороточного I-FABP и зонулина в кале у больных целиакией может быть полезно в повседневной клинической практике для оценки состояния кишечной проницаемости.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АГА – антитела к глиадину

АГД – аглютеновая диета

АТтТТ IgA – антитела к тканевой транслугтаминазе класса IgA

АТтТТ IgG – антитела к тканевой транслугтаминазе класса IgG

ИФА – иммуноферментный анализ

COTK – слизистая оболочка тонкой кишки

I-FABP (Fatty-Acid-Binding Protein) – белок, связывающий жирные кислоты

Ig – иммуноглобулин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Парфенов А.И. Целиакия. Эволюция представлений о распространенности, клинических проявлениях и значимости этиотропной терапии. М.: Анахарсис, 2007 [Parfenov AI. Tseliakiia. Evoliutsiia predstavlenii o rasprostranennosti, klinicheskikh proiavleniakh i znachimosti etiotropnoi terapii. Moscow: Anacharsis, 2007 (in Russian)].
2. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):656-76. DOI:10.1038/ajg.2013.79
3. Lebowitz B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac Disease. *Lancet*. 2018;391(10115):70-81. DOI:10.1016/S0140-6736(17)31796-8
4. Ciccocioppo R, Di Sabatino A, Parroni R, et al. Increased Enterocyte Apoptosis and Fas-Fas Ligand System in Celiac Disease. *Am J Clin Pathol*. 2001;115(4):494-503. DOI:10.1309/UV54-BHP3-A66B-0QUD
5. Ахмадуллина О.В., Сабельникова Е.А., Белостоцкий Н.И., и др. Дисахаридная недостаточность у больных целиакией в период гистологической ремиссии. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(18):78-81 [Akhmadullina OV, Sabelnikova EA, Belostotsky NI, et al. Disaccharidase deficiency in celiac disease patients with histological remission. *Effective Pharmacotherapy*. 2019;15(18):78-81 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2019-15-18-78-81
6. Lanzini A, Lanzarotto F, Villanacci V, et al. Complete recovery of intestinal mucosa occurs very rarely in adult coeliac patients despite adherence to gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29:1299-308. DOI:10.1111/j.1365-2036.2009.03992.x
7. Rubio-Tapia A, Rahim MW, See JA, et al. Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1412-20. DOI:10.1038/ajg.2010.10
8. Derikx J, Poeze M, van Bijnen AA, et al. Evidence for intestinal and liver epithelial cell injury in the early phase of sepsis. *Shock*. 2007;28:544-8. DOI:10.1097/shk.0b013e3180644e32

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.02.2022

Возможности улучшения терапии хронической сердечной недостаточности по результатам многоцентрового наблюдательного исследования BYHEART

С.Н. Терешенко^{1,2}, И.А. Черемисина³, А.А. Сафиуллина^{✉1}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

³ООО «Альфасigma Рус», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить эффективность и безопасность экзогенного фосфокреатина (ЭФ) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материалы и методы. В общероссийское проспективное наблюдательное исследование BYHEART включены 842 пациента, которым проведен курс лечения ЭФ. До курса терапии ЭФ и после проводились следующие исследования: анкетирование по Миннесотскому опроснику качества жизни больных с ХСН (MHFLQ) и шкале оценки клинического состояния, трансторакальная эхокардиография с оценкой фракции выброса левого желудочка, тест 6-минутной ходьбы, определение уровня пронатрийуретического N-концевого пептида (NT-proBNP), скорости клубочковой фильтрации. Все пациенты до курса ЭФ получали длительную оптимальную медикаментозную терапию ХСН.

Результаты. Статистический анализ проводился в общей группе пациентов ($n=842$), а также в группах пациентов А ($n=418$, ЭФ < 20 г на курс) и Б ($n=424$, ЭФ ≥ 20 г на курс). Полученные результаты демонстрируют положительное влияние курса терапии ЭФ у пациентов с ХСН на качество жизни, обратное ремоделирование левого желудочка, функциональный класс ХСН, а также концентрацию NT-proBNP, особенно в группе больных, получивших 20 г или более препарата.

Заключение. Применение ЭФ является перспективным фармакологическим методом лечения в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии у пациентов с ХСН.

Ключевые слова: наблюдательное исследование, экзогенный фосфокреатин, хроническая сердечная недостаточность, качество жизни, консорциум КАРДИОНИС, цифровая платформа Энроллме.ру

Для цитирования: Терешенко С.Н., Черемисина И.А., Сафиуллина А.А. Возможности улучшения терапии хронической сердечной недостаточности по результатам многоцентрового наблюдательного исследования BYHEART. Терапевтический архив. 2022;94(4):517–523. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201450

ORIGINAL ARTICLE

The possibilities of improving the treatment of chronic heart failure according to the results of a multicenter observational study BYHEART

Sergey N. Tereshchenko^{1,2}, Irina A. Cheremisina³, Alfiya A. Safiullina^{✉1}

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

³Alfasigma Rus LLC, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the efficacy and safety of exogenous phosphocreatine (EF) in patients with chronic heart failure (CHF).

Materials and methods. The all-Russian prospective observational study BYHEART included 842 patients who were treated with EF. Before and after the course of EF therapy, the following studies were conducted: a questionnaire on the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) and a clinical condition assessment scale (SHOCK), transthoracic echocardiography with an assessment of the left ventricular ejection fraction, a 6-minute walk test, determination of the level of pro-natriuretic N-terminal peptide (NT-proBNP), glomerular filtration rate. All patients before the course of EF received long-term optimal drug therapy of CHF.

Results. Statistical analysis was carried out in the general group of patients ($n=842$), as well as in groups of patients А ($n=418$, the course of treatment of EF is less than 20 g/course) and group В ($n=424$, the course of treatment of EF is greater than or equal to 20 g/course). The results obtained demonstrate a positive effect of the use of the course of therapy of EF in patients with CHF on the quality of life (QOL), reverse left ventricular remodeling, functional class of CHF, as well as the concentration of NT-pro-BNP, especially in the group of patients who received more than 20 grams of the medication.

Conclusion. The use of EF is a promising pharmacological method of treatment in addition to optimal drug therapy in patients with CHF.

Keywords: observational study, exogenous phosphocreatine, chronic heart failure, quality of life, CARDIONIS Consortium, digital platform Enrollme.ru

For citation: Tereshchenko SN, Cheremisina IA, Safiullina AA. The possibilities of improving the treatment of chronic heart failure according to the results of a multicenter observational study BYHEART. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(4):517–523. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201450

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Сафиуллина Альфия Ахатовна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии им. А.А. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». Тел.: +7(916)334-79-72; e-mail: a_safiullina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3483-4698

Терешенко Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии им. А.А. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», зав. каф. кардиологии ФГБУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-9234-6129

✉ Alfiya A. Safiullina. E-mail: a_safiullina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3483-4698

Sergey N. Tereshchenko. ORCID: 0000-0001-9234-6129

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — это многогранный и опасный для жизни синдром, который характеризуется значительной заболеваемостью и смертностью, низким функциональным статусом и качеством жизни (КЖ), а также высокими затратами на лечение. Более 64 млн человек во всем мире страдают ХСН [1]. По данным эпидемиологических исследований, распространенность ХСН в разных странах мира варьирует от 0,3 до 5,3% [2]. В России распространенность ХСН достигает 7%, возрастая до 10% среди лиц старше 70 лет [3]. Плохой прогноз и высокая частота госпитализаций у пациентов с ХСН ассоциированы с низким КЖ [4]. Пациенты с сердечной недостаточностью (СН) испытывают значительные ограничения физической активности, которые ухудшают КЖ. Частота сердечных сокращений, тип СН, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), уровень натрийуретического N-концевого пептида (NT-proBNP), симптомы и сопутствующие заболевания являются важными факторами, влияющими на КЖ [5–8]. Несомненно, повышение КЖ у больных с ХСН является актуальной задачей, решение которой позволит не только оценить эффективность проводимой терапии, но и повлиять на организацию помощи данной когорте пациентов. Несмотря на оптимальную медикаментозную терапию (ОМТ) ХСН, КЖ не всегда имеет тенденцию к улучшению, в связи с чем было инициировано клиническое исследование BYNEART, одна из главных целей которого — оценка влияния экзогенного фосфокреатина (ЭФ) на КЖ пациентов с ХСН. Промежуточные результаты данной работы свидетельствуют о достоверном повышении КЖ пациентов с ХСН после прохождения курса лечения ЭФ и сохранении показателя на удовлетворительном уровне в течение 6 мес после завершения терапии [9]. Согласно многочисленным исследованиям ЭФ обладает кардиопротективным эффектом, который реализуется посредством следующих механизмов: ЭФ стабилизирует бифосфолипидный слой клеточной мембраны в связи с высокой тропностью к ней и оказывает протективное действие при ишемическом, токсическом и инфекционном повреждении кардиомиоцита [10]. Также ЭФ воздействует на ионные каналы кардиомиоцита и обладает антиаритмическим эффектом [10].

Лекарственные средства на основе ЭФ, в том числе препарат Неотон («Альфасигма Рус», Италия), зарегистрированы в Российской Федерации и успешно применяются для лечения пациентов с ХСН. Ниже описаны результаты оценки эффективности и безопасности терапии ЭФ у пациентов с ХСН в исследовании BYNEART.

Материалы и методы

В российское многоцентровое проспективное наблюдательное исследование по оценке влияния ЭФ на качество жизни пациентов с ХСН BYNEART включены 842 пациента из 78 центров в 34 городах РФ. В клиническом испытании участвовали 93 врача-исследователя. Данное исследование проведено в соответствии с требованиями Good clinical practice (надлежащая клиническая практика) на основании протокола, одобренного независимым междисциплинарным Комитетом по этической экспертизе клинических исследований, и при консультативной поддержке научного консорциума «КАРДИОНИС», организованного ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». Уведомление

об инициации настоящего исследования и промежуточные результаты опубликованы ранее [9, 11].

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и соответствовали следующим критериям включения: возраст старше 18 лет, диагностированная ХСН II–IV функционального класса (ФК) (с подтверждением в ходе скрининга: ФВ ЛЖ по данным эхокардиографии – ЭхоКГ менее 50%; показатели теста 6-минутной ходьбы – 6МТХ менее 425 м), достигнутая стабилизация ОМТ ХСН (дозы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, β -адреноблокаторов или диуретиков дотитрованы до оптимальных). Критерии исключения: противопоказания к использованию ЭФ в соответствии с утвержденной инструкцией по медицинскому применению, активные злокачественные онкологические заболевания, острый инфаркт миокарда в течение предшествующих 3 мес перед включением в исследование, запланированные хирургические вмешательства, участие в других клинических исследованиях, беременность и кормление грудью, любые причины медицинского и немедицинского характера, которые, по мнению врача, могут препятствовать участию пациента в исследовании.

В зависимости от состояния пациента врач-исследователь назначал лечение ЭФ в соответствии с инструкцией по его медицинскому применению, включая возможность начать лечение «ударными» дозами по 5–10 г препарата в 200 мл 5% раствора декстрозы (глюкозы) внутривенно капельно со скоростью 4–5 г/ч в течение 3–5 дней с последующим переходом на внутривенное капельное введение (длительность инфузии не менее 30 мин) 1–2 г препарата, разведенного в 50 мл воды для инъекций, 2 раза в сутки в течение 2–6 нед либо сразу начать внутривенное капельное введение поддерживающих доз препарата (1–2 г в 50 мл воды для инъекций 2 раза в сутки в течение 2–6 нед).

В исследовании предусматривалось 4 визита: 1-й визит включения (B1), 2-й визит (B2) – по завершении курса (2–6 нед после B1 лечения ЭФ), 3-й визит – через 3 мес по завершении курса лечения (B3), 4-й визит – через 6 мес по завершении курса терапии препаратом (B4). У всех больных во время проводимых визитов врач-исследователь регистрировал демографические данные, сведения о состоянии пациентов (симптомы ХСН по шкале оценки клинического состояния – ШОКС), лабораторные показатели – только на B1 и B2 (NT-proBNP и скорость клубочковой фильтрации – СКФ), ФК ХСН (NYHA), качество жизни по MLHFQ [12], показатели 6МТХ, ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ только на B1 и B2, данные о сопутствующем лечении, а также детали назначенной лечащим врачом терапии ЭФ (продолжительность, средняя суточная доза, условия проведения курса терапии: стационар/дневной стационар/амбулаторно по усмотрению врача), включая переносимость, нежелательные явления и коррекцию курса лечения (если имели место).

Статистическая обработка данных

Для сбора и обработки данных исследования применялась система управления клиническими и наблюдательными исследованиями SaaS-типа «Энроллми.ру» (проект Сколково, Россия) [13]. Описательная статистика непрерывных количественных данных после анализа нормальности распределения представлена в виде среднего значения (M) и

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов**Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients**

Показатель	Общая группа, n=842	Группа А, n=418	Группа Б, n=424
Возраст, годы	62,4±12,2	62,4±12,2	62,4±12,2
Мужчины/женщины, абс. (%)	510 (60,6)/332 (39,4)	245 (58,6)/173 (41,4)	265 (62,5)/159 (37,5)
ИМТ, кг/м ²	29,0±4,3	29,1±4,2	29,0±4,4
ФК ХСН (NYHA) II, абс. (%)	388 (46,1)	196 (46,9)	192 (45,9)
ФК ХСН (NYHA) III, абс. (%)	418 (49,6)	205 (49,0)	213 (51,0)
ФК ХСН (NYHA) IV, абс. (%)	36 (4,3)	17 (4,1)	19 (4,5)
ФВ ЛЖ сниженная (<40%), абс. (%)	257 (30,5)	117 (28,0)	140 (33,0)
ФВ ЛЖ умеренно сниженная (41–49%), абс. (%)	585 (69,5)	301 (72,0)	284 (67,0)

Таблица 2. Этиологические причины ХСН у пациентов, включенных в исследование**Table 2. Etiological causes of chronic heart failure (CHF) in patients included in the study**

Пациенты, включенные в исследование, n=842	Диагноз, n=1556*	%
Ишемическая болезнь сердца	615	73,04
в том числе перенесенный инфаркт миокарда	332	39,43
Гипертоническая болезнь	326	38,72
Фибрилляция предсердий	106	12,59
Кардиомиопатия	82	9,74
Клапанные пороки сердца	54	6,41
Перенесенный миокардит	34	2,15
Ревматическая болезнь сердца	6	0,71
Химиотерапия и лучевая терапия	1	0,12

*У пациента могло быть установлено более одного заболевания.

95% доверительного интервала (5–95%) при нормальном распределении, в виде медианы (*Мd*) и значений 25% (нижнего) и 75% (верхнего) квартилей (*Q* 25–75%) – при ненормальном распределении. Аналитическая статистика выполнялась с использованием парного *t*-теста Стьюдента для количественных данных с нормальным распределением или критерия суммы рангов/знаков Вилкоксона для количественных данных с распределением, отличным от нормального. Категориальные переменные сравнивались с помощью теста χ^2 (хи-квадрат) или точного теста Фишера. Анализ первичных и вторичных конечных точек был проведен для полного набора данных (ITT – intention-to-treat – по намерению лечить). Числовое значение вероятности (*p*) менее 0,05 (двусторонняя проверка значимости, все значения *p* округлены до 3 знаков после запятой) демонстрировало статистическую значимость различий.

Результаты

Анализ данных проводился для общей группы пациентов (*n*=842), а также групп пациентов А и Б, сформированных в зависимости от курса лечения ЭФ: группа А (*n*=418) – пациенты, получившие ЭФ<20 г на курс, и группа Б (*n*=424) – пациенты, получившие ЭФ≥20 г на курс.

Подробная клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование в общей популяции, группах А и Б, представлена в **табл. 1**.

Таблица 3. Терапия пациентов во время наблюдения (n=827)**Table 3. Treatment of patients during follow-up (n=827)**

Препарат	Доля случаев назначения препарата, % (n)
ИАПФ/БРА/АРНИ	54,66 (452)/19,47 (161)/16,81 (115)
β-Адреноблокаторы	81,99 (678)
АМКР	74,37 (615)
Диуретики	68,8 (569)

Примечание. БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, АРНИ – ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента.

Характеристика этиологических причин развития ХСН представлена в **табл. 2**.

Проанализирована терапия 827 пациентов, для 15 больных не было доступных данных о терапии СН. Пациенты, включенные в исследование, до начала терапии ЭФ получали ОМТ ХСН и находились в стабильном состоянии компенсации заболевания как минимум 30 дней. Подробная характеристика терапии ХСН представлена в **табл. 3**.

Анализ ОМТ ХСН показал, что лечение соответствовало клиническим рекомендациям и свидетельствовало о достаточной приверженности врача медикаментозной терапии. После проведенного курса лечения ЭФ у 73 (8,83%) больных были отменены петлевые диуретики и у 43 (5,19%) была снижена доза диуретиков.

Суммарный индекс по Миннесотскому опроснику КЖ у пациентов с ХСН (MLHFQ) регистрировался исследователями на каждом из 4 визитов исследования. В каждом из 21 вопроса пациентам предлагалось указать, насколько проявления ХСН мешают им жить так, как они хотели бы, используя шкалу: 0 (нет влияния), 1 (очень незначительно), 2 (мало), 3 (умеренно), 4 (значительно), 5 (очень сильно). Таким образом, суммарная оценка КЖ по опроснику MLHFQ варьирует от наивысшей (0 баллов) до наиболее низкой (105 баллов). Динамика суммарного индекса по Миннесотскому опроснику представлена в **табл. 4**. Согласно представленным данным на В2 после проведения курса терапии ЭФ по сравнению с В1 отмечалось статистически значимое снижение средних значений суммарного индекса в общей группе – с 61,52±18,54 до 45,48±17,88 (*p*<0,05), в группе А – с 61,01±17,22 до 45,77±17,80 (*p*<0,05), в группе Б – с 61,50±19,76 до 45,18±17,97 (*p*<0,05), что свидетельствует о повышении КЖ по самооценке пациента. Обращает на себя внимание, что в группе Б (16,32 балла) по

Таблица 4. Динамика суммарного индекса по Миннесотскому опроснику КЖ у пациентов с ХСН в общей когорте, в группах А и Б**Table 4.** Dynamics of the total index according to the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) in the total cohort, in groups A and B

Показатель \ MLHFQ	B1	B2	p	B3	p*	B4	p**
Общая группа (n=842)	61,26±18,54	45,48±17,88	<0,05	36,78±17,14	<0,05	32,61±18,22	<0,05
Группа А (n=418)	61,01±17,22	45,77±17,80	<0,05	37,61±15,97	<0,05	32,30±15,40	<0,05
Группа Б (n=424)	61,50±19,76	45,18±17,97	<0,05	36,00±18,16	<0,05	32,90±20,52	<0,05

Примечание. Здесь и в табл. 5: данные представлены в виде среднее±стандартное отклонения, p – сравнение B2 и B1; p* – сравнение B3 и B1; p** – сравнение B4 и B1. Парный критерий t-теста Стьюдента.

Таблица 5. Динамика суммарных баллов ШОКС у пациентов с ХСН в общей когорте, в группах А и Б**Table 5.** Dynamics of total scores according to the Clinical Condition Assessment Scale in patients with CHF in the general cohort, in groups A and B

Показатель \ ШОКС	B1	B2	p	B3	p*	B4	p**
Общая группа (n=842)	6,97±2,53	4,96±2,00	<0,05	4,66±1,88	<0,05	4,40±1,95	<0,05
Группа А (n=418)	6,96±2,69	4,91±2,05	<0,05	4,73±1,80	<0,05	4,36±1,94	<0,05
Группа Б (n=424)	6,98±2,37	5,00±1,96	<0,05	4,60±1,95	<0,05	4,44±1,96	<0,05

сравнению с группой А (15,24 балла) более выражена динамика в разнице баллов, что позволяет предположить большую эффективность курса лечения ЭФ≥20 г. При дальнейшем наблюдении на В3 и В4 также отмечалось достоверное снижение баллов по Миннесотскому опроснику как в общей группе, так и в группах наблюдения. Таким образом, несмотря на то что после курса терапии прошло 3 и 6 мес, отмечалось улучшение КЖ пациентов, что, вероятнее всего, было обусловлено тщательным контролем со стороны врачей-исследователей над состоянием пациентов, а не только возможным долгосрочным эффектом препарата.

ШОКС при ХСН содержит 10 вопросов с указанием вариантов ответов и их балльной оценки. Максимально пациент может набрать 20 баллов (терминальная стадия ХСН), минимально – 0 баллов (полное отсутствие признаков ХСН). В отличие от Миннесотского опросника КЖ ШОКС имеет диагностическое значение, и оценка производится врачом-исследователем. В общей когорте больных, в группах А и Б на В2 после курса терапии ЭФ по сравнению с В1 отмечалось статистически значимое снижение баллов ШОКС, что говорит о снижении выраженности клинических симптомов ХСН. Последующая положительная динамика на В3 и В4 указывает на отсутствие ухудшения состояния у такой сложной категории пациентов с ХСН в течение 6 мес после проведения курса терапии препаратом. Результаты представлены в табл. 5.

Для оценки функционального статуса пациентов после курса терапии ЭФ проводился тест 6МТХ. Отмечалось статистически значимое увеличение расстояния, пройденного при 6МТХ, на В2 по сравнению с В1 как в общей группе, так и в группах А и Б, что указывает на существенное улучшение переносимости физической нагрузки. Следует отметить, что в группе Б отмечался больший прирост разницы дистанции 6МТХ по сравнению с группой А (61 и 53 м соответственно), что, возможно, связано с применением большей суммарной дозы ЭФ у пациентов в группе Б (≥20 г). Результаты представлены в табл. 6.

В качестве объективного критерия оценки течения ХСН после курса терапии ЭФ у пациентов исследовалась концентрация NT-proBNP. На В2 после курса терапии ЭФ

Таблица 6. Динамика дистанции 6МТХ у пациентов с ХСН в общей когорте, в группах А и Б**Table 6.** Dynamics of distance during the 6-minute Walk Test in patients with CHF in the general cohort, in groups A and B

Показатель \ 6МТХ, м	B1	B2	p
Общая группа (n=842)	276±88	333±90	<0,05
Группа А (n=418)	277±89	331±88	<0,05
Группа Б (n=424)	274±87	335±92	<0,05

Примечание. Здесь и в табл. 7: данные представлены в виде среднее±стандартное отклонение, парный критерий t-теста Стьюдента.

по сравнению с В1 отмечалось статистически значимое (p<0,05) снижение медианы концентрации NT-proBNP с 780 [368; 1387] до 606 [268; 1155] пг/мл в общей группе пациентов (n=298), аналогичная динамика наблюдалась и в группах А и Б (рис. 1). Положительная динамика в виде снижения концентрации NT-proBNP свидетельствует об улучшении течения ХСН и эффективности курса лечения ЭФ на фоне комплексной ОМТ у пациентов с СН.

Для оценки влияния ЭФ на ремоделирование миокарда ЛЖ у пациентов с ХСН до проведения курса препаратом и после проводилась ЭхоКГ с определением ФВ ЛЖ по Симпсону. Анализ показал достоверное повышение ФВ ЛЖ как в общей группе, так и в группах А и Б после терапии препаратом. Данные представлены в табл. 7. Важно подчеркнуть, что в группе Б (2,12%) по сравнению с группой А (1,43%) более выражена динамика увеличения ФВ ЛЖ, что, возможно, обусловлено применением большей дозы ЭФ за курс лечения (≥20 г на курс).

Для оценки безопасности терапии ЭФ проводился динамический анализ СКФ у пациентов в исследовании, ухудшения почечной функции не было выявлено (n=842, СКФ на В2 67±18 по сравнению с В1 65±19; p<0,05).

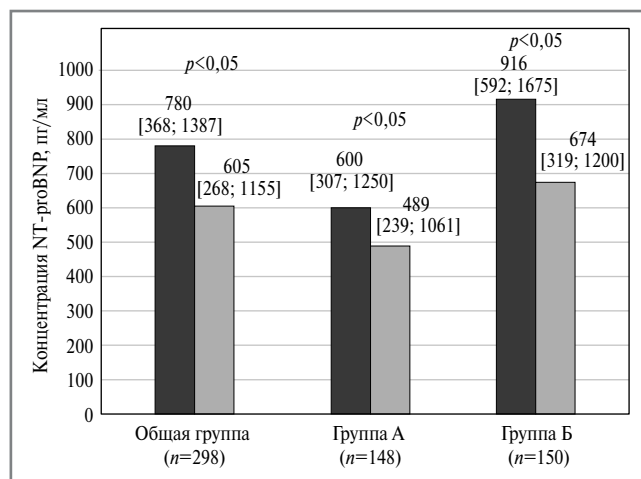


Рис. 1. Динамика концентрации NT-proBNP у пациентов в общей группе и в группах А и Б после курса лечения ЭФ.

Примечание. Темно-серый столбец – B1, светло-серый – B2. Данные представлены в виде медианы и квартилей [25; 75]; p – сравнение B1 и B2, парный критерий Вилкоксона.

Fig. 1. Dynamics of NT-proBNP concentration in patients in the general group and in groups A and B after a course of treatment with exogenous phosphocreatine.

В исследовании не было зарегистрировано летальных исходов. Анализ повторных госпитализаций по причине декомпенсации СН проводился по имеющимся данным: из 387 пациентов 10 (2,58%) имели повторную госпитализацию.

Обсуждение

В настоящее время терапия ЭФ представлена в различных клинических рекомендациях, согласительных документах и методических пособиях с целью профилактики и лечения пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Согласно мнению российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии ЭФ рекомендован для первичной профилактики антрациклиновой кардиотоксичности [14]. ЭФ в национальных клинических рекомендациях по периоперационному ведению пациентов с ХСН рекомендован в качестве метаболического кардиопротективного препарата для снижения риска декомпенсации ХСН в связи с наличием наибольшей доказательной базы среди препаратов этого класса [15]. Кроме этого, ЭФ рекомендован при периоперационном ведении пациентов с ишемической болезнью сердца в случае развития ишемии миокарда и нарушений ритма сердца в интраоперационном и послеоперационном периодах. Медикаментозная терапия ЭФ направлена на профилактику повреждения миокарда, развития острого коронарного синдрома и жизнеугрожающих аритмий [15]. В методических рекомендациях «Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19» у пациентов с миокардитами и/или повреждением миокарда, ассоциированного с вирусной инфекцией, рекомендуется рассмотреть возможность применения в комплексной терапии ЭФ натриевой соли из расчета 1 г 2 раза в сутки внутривенно в течение 7–10 дней [16].

Результаты клинического исследования BYHEART демонстрируют положительное влияние проведенного курса терапии ЭФ пациентов с ХСН на КЖ, клинический статус и ремоделирование миокарда ЛЖ.

Таблица 7. Динамика ФВ ЛЖ у пациентов с ХСН в общей когорте, в группах А и Б после курса лечения ЭФ
Table 7. Dynamics of the left ventricular ejection fraction in patients with CHF in the general cohort, in groups A and B after a course of treatment with exogenous phosphocreatine

Показатель, ФВ ЛЖ по Симпсону	Общая группа (n=842)	Группа А (n=418)	Группа Б (n=424)
B1	42,16±6,32	42,50±6,38	41,83±6,25
B2	44,15±6,18	43,97±6,58	44,34±5,74
p	<0,05	<0,05	<0,05

Повышение КЖ является одной из важнейших задач лечения пациентов с ХСН, и в исследовании было доказано улучшение данного показателя после терапии ЭФ. Необходимо подчеркнуть, что часть пациентов ($n=203$) включены в исследование в эпоху COVID-19, когда амбулаторная и стационарная медицинская помощь в силу сложившихся обстоятельств была ограничена. Больные, которые наблюдались в данном исследовании, имели возможность полноценной курации врачами-исследователями и при необходимости – коррекции терапии и госпитализации. Вероятнее всего, тщательное наблюдение за такой сложной категорией пациентов с ХСН в течение 6-месячного исследования и очные визиты обеспечили совместно с проведенным курсом ЭФ значимое повышение КЖ. Кроме этого выявлены достоверное снижение концентрации NT-proBNP, повышение ФВ ЛЖ и толерантности к физическим нагрузкам после завершения терапии, что согласуется с ранее проведенными работами у пациентов с ХСН [17–21].

Интересные данные были получены G. Landoni и соавт. по результатам метаанализа рандомизированных и сравнительных исследований, в которых изучался ЭФ в сравнении с плацебо или стандартным лечением у пациентов с ишемической болезнью сердца, ХСН, перенесших операцию на сердце. Проведенный анализ показал, что в общей популяции больных с заболеваниями сердца (более 3 тыс. клинических наблюдений) применение ЭФ приводит к снижению общей смертности в 3 раза, снижению частоты тяжелых аритмий и уменьшению потребности в назначении кардиотоников. Использование ЭФ было ассоциировано с более высокой ФВ ЛЖ и снижением уровня МВ-фракции креатинфосфокиназы [22]. Однако КЖ и функциональный статус пациентов с ХСН не изучались в данном метаанализе.

В исследовании BYHEART выявлено, что пациенты, получавшие курс терапии ЭФ 20 г и более, достигли наибольшего улучшения КЖ, повышения ФВ ЛЖ и толерантности к физическим нагрузкам, в связи с чем можно предположить, что данная суммарная доза препарата является наиболее эффективной при ХСН.

Таким образом, можно заключить, что курс лечения ЭФ пациентов с ХСН в исследовании BYHEART улучшает клиническое состояние, переносимость физических нагрузок и ФВ ЛЖ.

Заключение

Терапия ЭФ у пациентов с ХСН приводит:

- 1) к повышению КЖ пациентов с ХСН после курса терапии ЭФ и сохранению положительной динамики в течение 6 мес с даты завершения терапии;

- 2) улучшению симптомов ХСН по ШОКС по завершении курса лечения и сохранению данной динамики через 3 и 6 мес;
- 3) увеличению дистанции 6МТХ по завершении курса терапии;
- 4) снижению концентрации NT-proBNP по завершении курса лечения;
- 5) увеличению показателя ФВ ЛЖ в результате лечения.

Ограничения исследования: группы А и Б были сформированы ретроспективно, исследование проводилось в условиях реальной клинической практики, поэтому статистический анализ проведен с учетом доступных данных.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании «Альфасигма Рус». Компания «Энроллми.ру» осуществляла сбор и обработку данных исследования. Представители компании «Альфа-

сигма Рус» не оказывали какого-либо влияния на анализ и интерпретацию данных. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This study was supported by Alfaisigma Rus. Enrollme.ru Company (SaaS) collected and processed the research data. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Благодарности. Авторы выражают благодарность: Айтековой Н.А., Андриенко О.А., Ануфриенко Е.В., Арефьеву Е.Ю., Атамановой М.А., Белову В.Н., Белокопытовой И.С., Белошиной О.Г., Биджиевой З.Н., Богомоловой Н.В., Бочоришвили М.Л., Былиной О.Л., Вершуте Е.В., Воллис Ю.А., Вороновой Н.А., Вяловой Т.А., Гамзаевой Д.М., Горбуновой М.Л., Горячевой А.А., Горячевой Е.И., Гринева Е.А., Грушецкой И.С., Губернаторову А.Н., Данильченко Т.Г., Донецкой О.П., Енгальцевой Ю.И., Затонскому С.А., Иваненковой Е.Ю., Иванову С.Н., Ивановой А.Ю., Иванюшиной Н.И., Исмаиловой А.А., Испиряну А.А., Калининой И.В., Кирдяпкиной А.В., Ключкиной М.Ю., Кольцовой С.Т., Компанцеву Е.В., Кононенко Е.А., Константинову С.Л., Коскиной И.В., Котовой Н.Н., Крышке А.А., Кузнецовой Т.Н., Кумбатовой А.В., Курьяновой Л.В., Лахину Д.И., Либову И.А., Мальцевой М.Н., Марковой М.М., Мельниковой Е.Г., Минасовой Е.Н., Миносян Л.В., Моисеевой Ю.Н., Момот Е.В., Морозовой Н.В., Набокину А.Ю., Орловой М.А., Останиной Ю.О., Петренко М.И., Пивушовой Т.С., Пилясовой О.В., Плитченко И.В., Поваровой Т.В., Поповкиной О.Е., Пудеевой С.П., Пулатовой С.Ю., Родионовой Н.Ю., Романенко Л.А., Романовой Т.А., Румбешт В.В., Рунковой О.М., Симанкову А.А., Смирновой Е.А., Стрябковой Г.И., Сумскому М.А., Тахтамышевой М.М., Темирсултановой Т.Х., Тивону Я.В., Титовой Т.С., Тюриной И.А., Хайдаровой Ф.Р., Хишовой Н.Н., Хованской М.Н., Цверкуновой О.В., Черненко О.А., Чикановой Н.А., Чугаевой И.А., Чухловой С.Ю., Шариповой Г.Ф., Щегловой Е.В., Яковенко А.Г., Яковлеву А.А.

Список сокращений

КЖ – качество жизни
ЛЖ – левый желудочек
ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СН – сердечная недостаточность
ФВ – фракция выброса
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ШОКС – шкала оценки клинического состояния

ФК – функциональный класс
ЭхоКГ – эхокардиография
ЭФ – экзогенный фосфокреатин
6МТХ – тест 6-минутной ходьбы
NT-proBNP – натрийуретический N-концевой пептид
MLHFQ – Миннесотский опросник качества жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. James SL, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789–858. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32279-7
2. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(8):1342–56. DOI:10.1002/ehf.1858
3. Терещенко С.Н., Галевич А.С., Ускач Т.М., и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):311–74 [Tereshchenko SN, Galyavich AS, Uskach TM, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):311–74 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083
4. Hoekstra T, Jaarsma T, van Veldhuisen DJ, et al. Quality of life and survival in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(1):94–102. DOI:10.1093/eurjhf/hfs148
5. Ba H. Medical sports rehabilitation deep learning system of sports injury based on MRI image analysis. *J Med Imaging Heal Informatics*. 2020;10(5):1091–97. DOI:10.1166/jmihi.2020.2892
6. Mao GX, Cao YB, Yang Y, et al. Additive benefits of twice forest bathing trips in elderly patients with chronic heart failure. *Biomedical and Environmental Sciences*. 2018;31(2):159–62. DOI:10.3967/bes2018.020
7. Yu H, Jing C, Zhong W, Ye P. Characteristics of clinical drugs for elderly chronic heart failure complicated with different degrees of renal insufficiency. *Pakistan J Med Sci*. 2018;34(1):135–8. DOI:10.12669/pjms.341.13600
8. Cui H, Chang C. Deep learning based advanced spatio-temporal extraction model in medical sports rehabilitation for motion analysis and data processing. *IEEE Access*. 2020;8(99):1.
9. Терещенко С.Н., Перепеч Н.Б., Черемисина И.А., и др. Промежуточные результаты наблюдательного исследования ВУНЕАТ: влияние экзогенного фосфокреатина на качество жизни паци-

- ентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2021;61(7):22-7 [Tereshchenko SN, Perepech NB, Cheremisina IA, et al. Interim Results of the BYHEART Observational Study: Exogenous Phosphocreatine Effect on the Quality of life of Patients with Chronic Heart Failure. *Kardiologiya*. 2021;61(7):22-7 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2021.7. n1649
10. Strumia E. Creatine Phosphate: Pharmacological and Clinical Perspectives. *Adv Ther*. 2012;29(2):99-123. DOI:10.1007/s12325-011-0091-4
 11. Терещенко С.Н., Перепеч Н.Б., Черемисина И.А. Наблюдательное исследование BYHEART по оценке влияния экзогенного фосфокреатина на качество жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2020;13(2):168-70 [Tereshchenko SN, Perepech NB, Cheremisina IA. BYHEART observational trial of assessing exogenous phosphocreatine influence on the quality of life in patients with congestive heart failure. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2020;13(2):168-70 (in Russian)]. DOI:10.17116/kardio.202013021168
 12. Rector T. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: Reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. *Am Heart J*. 1992;124(4):1017-24.
 13. ООО «Энроллме.ру». Система управления клиническими и наблюдательными исследованиями. Режим доступа: <https://enrollme.ru>. Ссылка активна на 27.02.2022 [LLC "Enrollme.ru". Clinical and observational research management system. Available at: <https://enrollme.ru/> Accessed: 27.02.2022 (in Russian)].
 14. Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4703 [Vasyuk YuA, Gendlin GE. Consensus opinion of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiovascular toxicity of anticancer therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4703 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4703
 15. Заболотских И.Б., Баутин А.Е., Замятин М.Н., и др. Периперационное ведение пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Анестезиология и реаниматология*. 2019;3(3):5-24 [Zabolotskikh IB, Bautin AE, Zamyatin MN, et al. Perioperative management of patients with chronic heart failure. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2019;34(3):5-24 (in Russian)]. DOI:10.17116/anaesthesiology.20190315
 16. Заболотских И.Б., Киров М.Ю., Лебединский К.М., и др. Анестезиологическое обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2020;S1:9-120 [Zabolotskikh IB, Kirov MYu, Lebedinsky KM, et al. Anesthesiological and resuscitation support for patients with a new coronavirus infection COVID-19. Methodological recommendations of the All-Russian public organization "Federation of anesthesiologists and resuscitators". *Saltanov Bulletin of Intensive Care*. 2020;S1:9-120 (in Russian)]. DOI:10.21320/1818-474X-2020-S1-9-120
 17. Du XH, Liang FY, Zhao XW. Effects of phosphocreatine on plasma brain natriuretic peptide level in elderly patients with chronic congestive heart failure. *Journal of Southern Medical University*. 2009;29(1):154-5.
 18. Wang FR, Zheng X. Effects of phosphocreatine on plasma brain natriuretic peptide level and left ventricular function in patients with heart failure. Liaoning: Affiliated Hospital, Chinese Medicine University, 2008.
 19. Grazioli I, Melzi G, Strumia E. Multicenter controlled study of creatine phosphate in the treatment of heart failure. *Curr Therap Res*. 1992;52:271-80.
 20. Симак А.А., Поляева Л.В., Рязанова Е.И. Пути оптимизации лечения больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2014;7(5):20-3 [Simakov AA, Polyayeva LV, Ryazanova EI. Ways of optimizing the treatment of patients with chronic heart failure against the background of coronary heart disease. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2014;7(5):20-3 (in Russian)].
 21. Михин В.П., Николенько Т.А., Громнацкий Н.И. Эффективность креатинфосфата в составе комплексной терапии у больных с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. *Лечебное дело*. 2020;1:64-70 [Mikhin VP, Nikolenko TA, Gromnatsky NI. Efficacy of creatine phosphate as part of complex therapy in patients with chronic heart failure after myocardial infarction with ST segment elevation. 2020;1:64-70 (in Russian)]. DOI:10.24411/2071-5315-2020-12194
 22. Landoni G, Zangrillo A, Lomivorotov V, et al. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;23(4):637-46. DOI:10.1093/icvts/ivw171

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.03.2022



Проблемы и возможности для повышения диагностики бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких в России: заключение совета экспертов

С.Н. Авдеев¹, А.В. Емельянов^{✉2}, З.Р. Айсанов³, А.И. Синопальников⁴, Д.С. Фомина^{1,5}, Н.М. Ненашева⁴, И.В. Лешенко⁶, И.В. Зайкова-Хелимская⁷, А.А. Визель⁸, И.В. Демко⁹, Н.А. Шапорова¹⁰, Л.В. Шульженко^{11,12}, Е.А. Шабанов¹³

¹ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

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

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

⁷ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия;

⁸ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

⁹ФГБОУ ВО «Красноярский медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

¹⁰ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

¹¹ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия;

¹²ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия;

¹³ОБУЗ «Курская областная многопрофильная клиническая больница» Комитета здравоохранения Курской области, Курск, Россия

Аннотация

Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких остаются актуальными проблемами современной медицины, при этом сохраняется необходимость повышения уровня и качества диагностики данных заболеваний. Максимально широко и активно в диагностику должны быть вовлечены врачи первичного звена (терапевты, врачи общей практики). Для упрощения постановки диагноза разработаны специальные вопросники, которые могут использоваться в реальной клинической практике. Только такой подход позволит приблизить данные статистического учета к истинной распространенности этих заболеваний и улучшить их качество лечения.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, диагностика

Для цитирования: Авдеев С.Н., Емельянов А.В., Айсанов З.Р., Синопальников А.И., Фомина Д.С., Ненашева Н.М., Лешенко И.В., Зайкова-Хелимская И.В., Визель А.А., Демко И.В., Шапорова Н.А., Шульженко Л.В., Шабанов Е.А. Проблемы и возможности для повышения диагностики бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких в России: заключение совета экспертов. Терапевтический архив. 2022;94(4):524–529. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201487

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Емельянов Александр Викторович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». Тел.: +7(812)970-72-14; e-mail: emelav@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-8574-6869

Авдеев Сергей Николаевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), гл. пульмонолог Минздрава России. ORCID: 0000-0002-5999-2150

Айсанов Заурбек Рамазанович – д-р мед. наук, проф. каф. пульмонологии ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-4044-674X

Синопальников Александр Игоревич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-1990-2042

Фомина Дарья Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической иммунологии и аллергологии ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), гл. внештатный специалист аллерголог-иммунолог, рук. Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ ГКБ №52. ORCID: 0000-0002-5083-6637

Ненашева Наталья Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. аллергологии и иммунологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-3162-2510

Лешенко Игорь Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО УГМУ. ORCID: 0000-0002-1620-7159

Зайкова-Хелимская Ирина Васильевна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО ДВГМУ. ORCID: 0000-0002-7517-4027

✉ **Alexander V. Emelyanov.** E-mail: emelav@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-8574-6869

Sergey N. Avdeev. ORCID: 0000-0002-5999-2150

Zaurbek R. Aisanov. ORCID: 0000-0002-4044-674X

Alexander I. Sinopalnikov. ORCID: 0000-0002-1990-2042

Daria S. Fomina. ORCID: 0000-0002-5083-6637

Natalia M. Nenasheva. ORCID: 0000-0002-3162-2510

Igor V. Leshchenko. ORCID: 0000-0002-1620-7159

Irina V. Zaikova-Khelimskaia. ORCID: 0000-0002-7517-4027

Problems and opportunities to improve diagnosis of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in Russia: resolution of advisory board

Sergey N. Avdeev¹, Alexander V. Emelyanov², Zaurbek R. Aisanov³, Alexander I. Sinopalnikov⁴, Daria S. Fomina^{1,5}, Natalia M. Nenasheva⁴, Igor V. Leshchenko⁶, Irina V. Zaikova-Khelimskaia⁷, Alexander A. Vizel⁸, Irina V. Demko⁹, Nataliia L. Shaporova¹⁰, Larisa V. Shulzhenko^{11,12}, Evgeny A. Shabanov¹³

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

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

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁵City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia;

⁶Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia;

⁷Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia;

⁸Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

⁹Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

¹⁰Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

¹¹Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital №1, Krasnodar, Russia;

¹²Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;

¹³Kursk Regional Multidisciplinary Clinical Hospital, Kursk, Russia

Abstract

Asthma and chronic obstructive pulmonary disease remain major problems of medicine, and still there is need to improve the level and quality of diagnosis of these diseases. Primary care physicians (general practitioners, therapists) should be involved widely and actively in this process. To simplify the diagnosis, special questionnaires have been developed, they can be used in a real clinical practice. Only this approach will bring statistical data closer to the true prevalence of these diseases and improve quality of their treatment.

Keywords: asthma, chronic obstructive pulmonary disease, diagnosis

For citation: Avdeev SN, Emelyanov AV, Aisanov ZR, Sinopalnikov AI, Fomina DS, Nenasheva NM, Leshchenko IV, Zaikova-Khelimskaia IV, Vizel AA, Demko IV, Shaporova NL, Shulzhenko LV, Shabanov EA. Problems and opportunities to improve diagnosis of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in Russia: resolution of advisory board. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(4):524–529. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201487

Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимают значимое место в структуре болезней органов дыхания. Они являются хроническими заболеваниями, раннее выявление которых позволяет в оптимальные сроки начать терапию и повлиять на прогноз пациента [1].

БА представляет собой одно из самых распространенных заболеваний системы органов дыхания, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей с развитием вариабельной обструкции. В мире БА страдают примерно 360 млн человек всех возрастных групп [2].

В разных странах часто наблюдается несоответствие официальной статистики по выявленным случаям БА данным эпидемиологических исследований. Так, распро-

страненность БА в России составляет примерно 7% от всего населения [3], т.е. в стране должно быть 10–11 млн пациентов, в то же время официально зарегистрировано не более 1,5 млн пациентов [4].

На сегодняшний день у терапевтов и врачей первичного звена существуют трудности при постановке диагноза БА. Вместе с тем согласно приказу Минздрава России от 15.11.2012 №916н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю “пульмонология”» врачи-терапевты имеют право устанавливать диагноз БА и назначать соответствующую терапию.

Для повышения уровня диагностики с привлечением врачей первичного звена ранее предложен алгоритм «5 простых шагов по диагностике БА» (рис. 1) [5]. В помощь врачу

Визель Александр Андреевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». ORCID: 0000-0001-5028-5276

Демко Ирина Владимировна – д-р мед. наук, проф. ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». ORCID: 0000-0001-8982-5292

Шапорова Наталия Леонидовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей врачебной практики (семейной медицины) ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова», гл. внештатный специалист по общей врачебной практике (семейной медицине) Ленинградской области. ORCID: 0000-0002-6457-5044

Шулзhenko Лариса Владимировна – д-р мед. наук, зав. отд.-нием пульмонологии ГБУЗ НИИ – ККБ №1, зав. каф. пульмонологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ, гл. внештатный пульмонолог ЮФО. ORCID: 0000-0002-2110-0970

Шабанов Евгений Александрович – канд. мед. наук, зав. пульмонологическим отд.-нием ОБУЗ КОМКБ, гл. внештатный пульмонолог Департамента здравоохранения Курской области. ORCID: 0000-0002-5790-4196

Alexander A. Vizel. ORCID: 0000-0001-5028-5276

Irina V. Demko. ORCID: 0000-0001-8982-5292

Nataliia L. Shaporova. ORCID: 0000-0002-6457-5044

Larisa V. Shulzhenko. ORCID: 0000-0002-2110-0970

Evgeny A. Shabanov. ORCID: 0000-0002-5790-4196

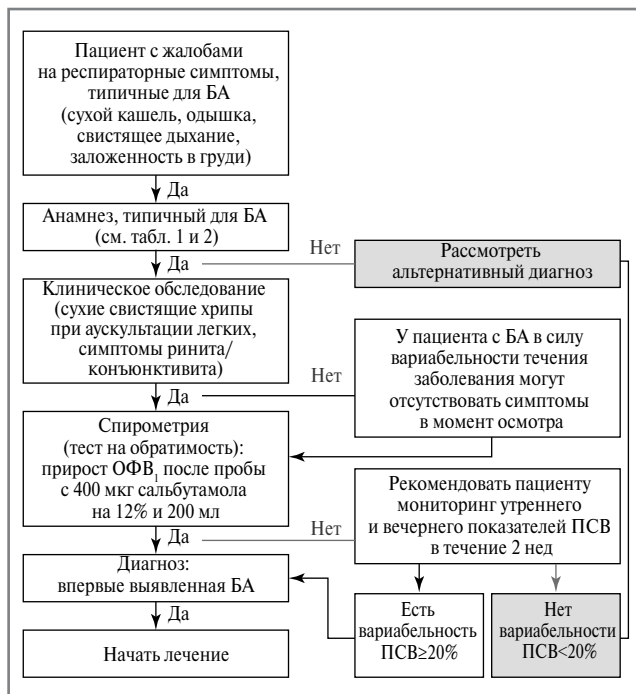


Рис. 1. Алгоритм первичной диагностики БА врачами-терапевтами, врачами общей практики (семейными врачами).

Fig. 1. An algorithm for primary diagnosis of bronchial asthma by general practitioners and family physicians.

также существует опросник для дифференциальной диагностики БА и ХОБЛ (табл. 1) [5]. Более широкое внедрение данных опросников в повседневную практику позволит упростить и улучшить диагностику БА. Внедрение опросников в мобильные приложения и систему электронных карт пациентов упростит доступ и облегчит их применение.

Отдельным крайне важным этапом диагностики БА является проведение спирометрии или пикфлоуметрии. Спирометрия должна быть проведена и оценена обученным специалистом, также желательна предварительная тренировка пациента для выполнения правильного маневра, что способствует эффективному проведению исследования. Наличие собственного пикфлоуметра у каждого пациента не только позволит отслеживать колебания пиковой скорости выдоха (ПСВ) и выявлять снижение данного показателя, свидетельствующее об ухудшении состояния иногда еще до появления симптомов, но и обеспечит дополнительную тренировку пациента, повышая его умение выполнять необходимый дыхательный маневр.

Одним из подтверждающих факторов для установления диагноза БА может являться эмпирическая терапия с назначением комбинированного препарата. Крайне важно сразу после постановки диагноза БА или при подозрении на это заболевание назначить терапию комбинированным препаратом ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС)/быстродействующий β_2 -агонист в качестве ранней терапии, клинические рекомендации указывают на недопустимость терапии пациентов с БА с применением только короткодействующих β_2 -агонистов (КДБА) [3].

Контроль БА является одной из принципиальных позиций, которые должны быть оценены у пациентов с установленным диагнозом БА. Отдельно необходимо обратить внимание, что, по самым последним российским данным при

Таблица 1. Опросник для дифференциальной диагностики БА и ХОБЛ

Table 1. A questionnaire for differential diagnosis of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease

Показатель	Баллы*
Возраст начала, годы:	
• моложе 20	0
• 20–40	1
• 40–60	2
• старше 60	3
Атопия:	
• да	0
• нет	4
Индекс курения, пачко-лет:	
• 0	0
• 20–40	1
• 40–60	2
• >40	4
Кашель:	
• сухой	0
• отсутствует	2
• продуктивный	4

*Шкала включает от 0 до 15 баллов. Высокие показатели указывают на наличие ХОБЛ, низкие – БА. Показатель шкалы 7 баллов соответствует 87,6% чувствительности и 87,2% специфичности для ХОБЛ, причем 87,4% классифицированы правильно. Сочетание БА и ХОБЛ при наличии 6–8 баллов составляло приблизительно 20% от общей численности населения.

участии более 3 тыс. пациентов, показано: 60% пациентов не имеют контроля над астмой, что коррелирует с общемировыми тенденциями [6]. Такие данные весьма настораживают и свидетельствуют о необходимости более тщательной оценки при каждом визите к врачу степени контроля заболевания.

При отсутствии контроля терапия БА должна быть пересмотрена и усилена в соответствии со ступенями терапии. Наиболее простым для выявления уровня контроля заболевания является опросник, предложенный Global Initiative for Asthma (GINA), состоящий из 4 вопросов (табл. 2) [7].

Кроме этого существуют валидизированные опросники ACT (Asthma Control Test), ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire-5), которые могут использоваться для оценки контроля и динамического наблюдения за пациентами с БА. К сожалению, частота их применения в реальной клинической практике как врачами первичного звена, так и специалистами остается невысокой.

ХОБЛ – заболевание, которое распространено в мире не меньше, чем БА. Согласно современному определению, ХОБЛ – распространенное заболевание, которое можно предотвратить и лечить [8]. ХОБЛ характеризуется стойкими респираторными симптомами и ограничением воздушного потока, что связано с патологией дыхательных путей и/или альвеол вследствие воздействия ингалируемых повреждающих частиц или газов [9]. При этом тенденции к снижению в ближайшие десятилетия в связи со значительной долей курильщиков как в экономически развитых, так и в развивающихся странах не намечается. ХОБЛ является

Таблица 2. Опросник для оценки контроля БА у пациентов старше 6 лет, предложенный GINA**Table 2. GINA questionnaire to assess asthma control for patients elder then 6 years old**

А. Контроль симптомов БА		Уровень контроля симптомов астмы		
За последние 4 нед у пациента отмечались:		Хорошо контролируемая	Частично контролируемая	Неконтролируемая
• Дневные симптомы чаще 2 раз в неделю?	Да ☐ Нет ☐	Ничего из перечисленного	1–2 из перечисленного	3–4 из перечисленного
• Ночные пробуждения из-за БА?	Да ☐ Нет ☐			
• Потребность в препарате для купирования симптомов (КДБА) чаще 2 раз в неделю?*	Да ☐ Нет ☐			
• Любое ограничение активности из-за БА?	Да ☐ Нет ☐			

Примечание. Согласно текущим представлениям частота применения ИГКС формотерол не должна учитываться при оценке контроля симптомов, в особенности если пациент не получает базисную терапию ИГКС; *на основании использования КДБА (не включая ИГКС формотерол).

третьей причиной смерти во всем мире по данным Всемирной организации здравоохранения [10]. Ежегодно от ХОБЛ и осложнений умирают до 3 млн больных; по мнению экспертов, к 2030 г. количество ежегодных летальных случаев достигнет 4,5 млн [11–14].

С вопросами учета заболеваемости ХОБЛ все обстоит сложнее, чем с БА. Существует 2 кода помимо J44, под которыми могут быть зашифрованы пациенты: «хронический бронхит» J42 и «эмфизема» J43. Но даже если суммировать всех пациентов по этим 3 кодам, то в настоящее время в России учтены не более чем 2,4 млн пациентов с ХОБЛ [4]. В то же время, по данным эпидемиологических исследований, во взрослой популяции распространенность составляет от 7 до 15,3%, т.е. в России должно быть 7–14 млн пациентов [15, 16]. Таким образом, диагностика ХОБЛ, так же как и БА, должна быть улучшена, чтобы максимально рано выявлять таких пациентов и назначать им терапию.

Важным с медицинской точки зрения событием в жизни пациентов с ХОБЛ является развитие обострений, по данным исследования SUPPORT, 50% пациентов с ХОБЛ в России характеризуются частым возникновением обострений [17]. С фармакоэкономической точки зрения важно отметить, что расходы на госпитализацию пациентов с ХОБЛ составляют более 80% затрат на оказание помощи по данной нозологии, занимая практически 20% в структуре трат на терапию болезней органов дыхания [18]. Таким образом, ХОБЛ – это не только заболевание с неблагоприятным прогнозом, но и заболевание, требующее больших затрат со стороны системы здравоохранения.

Очень долго ХОБЛ может протекать латентно. Сначала появляются изменения, которые можно выявить при помощи современных методов имидж-диагностики, далее происходит нарушение функциональных тестов, и только позднее присоединяются клинические проявления заболевания. Отдельное внимание необходимо обратить на существование возрастных норм спирометрических показателей, в том числе отношения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁)/форсированной жизненной емкости легких. В настоящее время используется фиксированное значение 0,7, которое выбрано на основании экспертного мнения [19]. Такой подход создает предпосылки для гиподиагностики в более молодом возрасте и для гипердиагностики в более пожилом возрасте. Еще одна проблема в отношении показателя отношения ОФВ₁/форсированной жизненной емкости легких – это его нестабильность при повторных исследованиях [20].

Существуют опросники, позволяющие заподозрить наличие ХОБЛ, например Вопросник для диагностики ХОБЛ, приведенный в том числе в клинических рекомендациях по ХОБЛ, обновленных в 2021 г. Получение по его результатам более 17 баллов свидетельствует в пользу наличия у пациента ХОБЛ (табл. 3) [16, 21].

Таблица 3. Опросник для диагностики ХОБЛ**Table 3. Chronic obstructive pulmonary disease diagnostics questionnaire**

Вопрос	Варианты ответа	Баллы
1. Ваш возраст, лет	40–49	0
	50–59	4
	60–69	8
	70 и старше	10
2. Сколько сигарет Вы обычно выкуриваете ежедневно (если Вы бросили курить, то сколько Вы курили каждый день)? Сколько всего лет Вы курите сигареты? Пачко-день = кол-во сигарет, выкуриваемых в день / 20 пачко-лет = пачко-день × стаж курения	0–14 пачко-лет	0
	15–24 пачко-лет	2
	25–49 пачко-лет	3
	50 и более	7
3. Ваша масса тела в кг? Ваш рост в м? ИМТ = масса тела в кг / (рост в м) ²	ИМТ < 25,4	5
	ИМТ 25,4–29,7	1
	ИМТ > 29,7	0
4. Провоцирует ли плохая погода у Вас кашель?	Да	3
	Нет	0
	У меня нет кашля	0
5. Беспокоит ли Вас кашель с мокротой вне простудных заболеваний?	Да	3
	Нет	0
6. Беспокоит ли Вас кашель с мокротой по утрам?	Да	0
	Нет	3
7. Как часто у Вас возникает одышка?	Никогда	0
	Иногда или чаще	4
8. У Вас есть или отмечалась раньше аллергия?	Да	0
	Нет	3

Примечание. ИМТ – индекс массы тела.

В настоящее время происходит пересмотр взглядов на проблему ХОБЛ, сейчас большинство экспертов сходятся во мнении, что заболевание начинается гораздо раньше, чем появляются клинические симптомы [22]. Помимо клинических симптомов очень важную роль играют для диагностики и КТ-признаки эмфиземы и поражения мелких и

крупных дыхательных путей, наличие бронхообструкции, ускоренное снижение ОФВ₁.

Существует алгоритм, учитывающий 4 основных параметра диагностики ХОБЛ: факторы риска, симптомы, спирометрия и компьютерная томография, все они являются равнозначными для постановки диагноза. Если у пациента обнаружен 1 из 4 параметров, то можно говорить о возможной ХОБЛ, 2 из 4 – вероятная, 3 из 4 – высокая вероятность ХОБЛ, 4 из 4 – несомненная ХОБЛ [23].

Включение опросников в мобильные приложения может упростить их применение врачами первичного звена. Так, на конгрессе Американского торакального общества в 2020 г. представлено мобильное приложение, которое позволило обработать данные (более чем по 60 параметрам) и поставить диагноз 400 тыс. пациентам с обструктивными заболеваниями легких, дифференцируя БА и ХОБЛ [24]. Именно такие подходы могут облегчить работу врачей первичного звена.

Возможности искусственного интеллекта (ИИ) в обработке результатов спирометрии очень широки. Еще в 2019 г. проведено исследование по оценке данных спирометрии врачами-пульмонологами и ИИ, оказалось, что чувствительность и специфичность результатов, полученных при помощи ИИ, гораздо выше [25].

Еще одна возможность для повышения диагностики и доступности функциональных методов – ультрапортативные спирометры с возможностью обучения пациента правильной технике выполнения дыхательного маневра. Они в настоящее время показывают результаты, сравнимые по точности со стационарными аппаратами, и могут быть внедрены более широко в процесс ведения пациентов с заболеваниями легких [26].

Заключение

БА и ХОБЛ являются распространенными заболеваниями, требующими повышения уровня диагностики, что может быть выполнено за счет гораздо более широкого

привлечения врачей первичного звена к данной проблеме, распространения и внедрения существующих на сегодняшний день опросников, в том числе в формате мобильных приложений. В отношении диагностики БА одним из подтверждающих факторов для установления диагноза может являться эмпирическая терапия с назначением комбинированного препарата, содержащего ИГКС/быстродействующий β_2 -агонист. Спирометрия и пиклофуметрия остаются важными этапами диагностики БА и ХОБЛ, но должны проводиться и оцениваться специалистами. ИИ может оказаться полезным для оценки результатов исследований и упрощения их интерпретации.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Список сокращений

БА – бронхиальная астма
ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды
ИИ – искусственный интеллект
КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты
ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду

ПСВ – пиковая скорость выдоха
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
GINA (Global Initiative for Asthma) – Глобальная инициатива по бронхиальной астме

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н. Заболеваемость, инвалидность и смертность от болезней органов дыхания в Российской Федерации (2015–2019). *Пульмонология*. 2021;31(5):551–61 [Bystritskaya EV, Bilichenko TN. The morbidity, disability, and mortality associated with respiratory diseases in the Russian Federation (2015–2019). *Pulmonologiya*. 2021;31(5):551–61 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2021-31-5-551-561
- Авдеев С.Н., Ненасева Н.М., Жуденков К.В., и др. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации. *Пульмонология*. 2018;28(3):341–58 [Avdeev SN, Nenasheva NM, Zhudenkov KV, et al. Prevalence, morbidity, phenotypes and other characteristics of severe bronchial asthma in Russian Federation. *Pulmonologiya*. 2018;28(3):341–58 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358
- Клинические рекомендации «Бронхиальная астма» 2021 г. Российское респираторное общество (РРО). Режим доступа: <https://cr.minzdrav.gov.ru/> Ссылка активна на 04.02.2022 [Clinical recommendations “Bronchial asthma” 2021. Russian Respiratory Society (RRS). Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru/>. Accessed: 04.02.2022 (in Russian)].
- Заболеваемость всего населения России в 2019 году. Статистические материалы. Часть II. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. М., 2020 [Zabolevaemost' vsego naseleniia Rossii v 2019 godu. Statisticheskie materialy, Chast' II. FGBU “Central'nyi nauchno-issledovatel'skii institut organizatsii i informatizatsii zdavoooraniia” Minzdrava Rossii. Moscow, 2020 (in Russian)].
- Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., и др. Пути улучшения диагностики и лечения больных бронхиальной астмой врачами первичного звена. *Пульмонология*. 2019;29(4):457–67 [Avdeev SN, Aisanov SR, Belevskiy AS, et al. A strategy for improvement in diagnosis and treatment of bronchial asthma in primary care. *Pulmonologiya*. 2019;29(4):457–67 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2019-29-4-457-467

6. Архипов В.В., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н. Эффективность комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих β -агонистов в условиях реальной медицинской практики: результаты многоцентрового кросс-секционного исследования у российских пациентов с бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2021;31(5):613-26 [Arkhipov VV, Aisanov ZR, Avdeev SN. Effectiveness of inhaled corticosteroids and long-acting β -agonists combinations in real clinical practice: results of a multicenter cross-sectional study in Russian patients with asthma. *Pulmonologiya*. 2021;31(5):613-26 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2021-31-5-613-626
7. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2021. Available at: <http://www.ginasthma.org>. Accessed: 04.02.2022.
8. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., и др. Роль и значение ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: современные рекомендации. Заключение совета экспертов. *Пульмонология*. 2019;29(5):632-6 [Avdeev SA, Aisanov ZR, Arkhipov VV, et al. A role of inhaled corticosteroids in management of patients with chronic obstructive pulmonary disease: current recommendations. Expert panel conclusion. *Pulmonologiya*. 2019;29(5):632-6 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2019-29-5-632-636
9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. 2019 Report. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>. Accessed: 11.01.2022.
10. World Health Organization. The top 10 causes of death. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Accessed: 11.01.2022.
11. Adeloye D, Chua S, Lee C, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015;5(2):020415. DOI:10.7189/jogh.05-020415
12. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117-71. DOI:10.1016/S0140-6736(14)61682-2
13. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J*. 2006;27(2):397-412. DOI:10.1183/09031936.06.00025805
14. World Health Organization. Projections of mortality and causes of death, 2015 and 2030. Available at: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections2015_2030/en/. Accessed: 11.01.2022.
15. Andreeva E, Pokhaznikova M, Lebedev A, et al. The Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease by the Global Lung Initiative Equations in North-Western Russia. *Respiration*. 2016;91(1):43-55. DOI:10.1159/000442887
16. Клинические рекомендации «Хроническая обструктивная болезнь легких» 2021 г. Российское респираторное общество (РРО). Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/603_2. Ссылка активна на 29.03.2022 [Clinical guidelines “Chronic obstructive pulmonary disease” 2021 Russian Respiratory Society (RRS). Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/603_2. Accessed: 11.01.2022 (in Russian)].
17. Arkhipov V, Arkhipova D, Miravittles M, et al. Characteristics of COPD patients according to GOLD classification and clinical phenotypes in the Russian Federation: the SUPPORT trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:3255-62. DOI:10.2147/COPD.S142997
18. Концевая А.В., Муканеева Д.К., Баланова Ю.А., и др. Экономический ущерб от болезней органов дыхания и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации в 2016 году. *Пульмонология*. 2019;29(2):159-66 [Kontsevaya AV, Mukaneyeva DK, Balanova YuA, et al. Economic burden of respiratory diseases and chronic obstructive pulmonary disease in Russian Federation, 2016. *Pulmonologiya*. 2019;29(2):159-66 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2019-29-2-159-166
19. Mannino DM, Sonia Buist A, Vollmer WM. Chronic obstructive pulmonary disease in the older adult: what defines abnormal lung function? *Thorax*. 2007;62(3):237-41. DOI:10.1136/thx.2006.068379
20. Aaron SD, Tan WC, Bourbeau J, et al. Diagnostic Instability and Reversals of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Diagnosis in Individuals with Mild to Moderate Airflow Obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(3):306-14. DOI:10.1164/rccm.201612-2531OC
21. DeWeerd S, Grouse L. Chronic Airways Diseases: A Guide for Primary Care Physicians. 2005.
22. Decramer M, Cooper CB. Treatment of COPD: the sooner the better? *Thorax*. 2010;65(9):837-41. DOI:10.1136/thx.2009.133355; PMID: 20805184
23. Han MK, Agusti A, Celli BR, et al. From GOLD 0 to Pre-COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(4):414-23. DOI:10.1164/rccm.202008-3328PP
24. Kaplan A, Cao H, Fitzgerald JM, et al. Asthma/COPD Differentiation Classification (AC/DC): Machine Learning to Aid Physicians in Diagnosing Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap (ACO). DOI:10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1_MeetingAbstracts.A6285
25. Topalovic M, Das N, Burgel PR, et al. Artificial intelligence outperforms pulmonologists in the interpretation of pulmonary function tests. *Eur Respir J*. 2019;53(4):1801660. DOI:10.1183/13993003.01660-2018
26. Ramos Hernández C, Núñez Fernández M, Pallares Sanmartín A, et al. Validation of the portable Air-Smart Spirometer. *PLoS One*. 2018;13(2):e0192789. DOI:10.1371/journal.pone.0192789

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.03.2022



OMNIDOCTOR.RU

Сцинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc -пирофосфатом в диагностике амилоидоза сердца: место в диагностическом алгоритме, особенности выполнения и интерпретации исследования

А.А. Аншелес[✉], С.Н. Насонова, И.В. Жиров, М.А. Саидова, О.В. Стукалова, С.Н. Терешенко, В.Б. Сергиенко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В статье суммируется текущий опыт отдела радионуклидной диагностики и позитронно-эмиссионной томографии ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» в выполнении сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc -пирофосфатом при дифференциальной диагностике типов амилоидоза сердца. Проанализированы возможные причины ложноположительных, сомнительных и недиагностических результатов исследования, предложены способы их устранения, в том числе путем модификации протоколов планарного и томографического исследований и оптимизации диагностического алгоритма амилоидоза сердца в целом.

Ключевые слова: сцинтиграфия миокарда, амилоидоз сердца

Для цитирования: Аншелес А.А., Насонова С.Н., Жиров И.В., Саидова М.А., Стукалова О.В., Терешенко С.Н., Сергиенко В.Б. Сцинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc -пирофосфатом в диагностике амилоидоза сердца: место в диагностическом алгоритме, особенности выполнения и интерпретации исследования. Терапевтический архив. 2022;94(4):530–537. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201461

ORIGINAL ARTICLE

Myocardial scintigraphy with ^{99m}Tc -pyrophosphate in the diagnosis of cardiac amyloidosis: place in the diagnostic algorithm, features of the implementation and interpretation of the study

Alexey A. Ansheles[✉], Svetlana N. Nasonova, Igor V. Zhiron, Marina A. Saidova, Olga V. Stukalova, Sergey N. Tereshchenko, Vladimir B. Sergienko

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

The article summarizes the current experience of the nuclear medicine department of the Chazov National Medical Research Center of Cardiology in the implementation of myocardium scintigraphy with ^{99m}Tc -pyrophosphate with the differential diagnosis of the types of cardiac amyloidosis. Causes of false-positive, equivocal and non-diagnostic results, are analyzed. Possible ways to eliminate mistakes, including by modifying protocols of planar and tomographic research and optimizing the whole diagnostic algorithm for amyloidosis of the heart, are discussed.

Keywords: myocardial scintigraphy, cardiac amyloidosis

For citation: Ansheles AA, Nasonova SN, Zhiron IV, Saidova MA, Stukalova OV, Tereshchenko SN, Sergienko VB. Myocardial scintigraphy with ^{99m}Tc -pyrophosphate in the diagnosis of cardiac amyloidosis: place in the diagnostic algorithm, features of the implementation and interpretation of the study. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(4):530–537. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201461

Введение

Амилоидоз сердца представляет собой инфильтративную кардиомиопатию, возникающую в результате внеклеточного отложения специфического белково-полисахаридного комплекса – амилоида. Это потенциально жизнеугрожающее состояние, обусловленное органическим поражением миокарда, приводящим к нарушению его сократимости и развитию сердечной недостаточности [1].

Выделяют несколько типов амилоидоза сердца в зависимости от типа белка-предшественника амилоида. Более 95% всех случаев амилоидоза сердца составляют амило-

идоз легких цепей иммуноглобулинов (AL-амилоидоз) и транстиретиновая амилоидная кардиомиопатия (TTR-амилоидоз) [2]. AL-амилоидоз инициируется моноклональными плазматическими клетками, чрезмерно продуцирующими фрагменты легкой цепи иммуноглобулина, которые неправильно складываются и образуют амилоидные фибриллы. В случае несвоевременной инициации химиотерапии заболевание имеет крайне неблагоприятный прогноз [3]. TTR-амилоидоз в целом имеет более благоприятное течение, в связи с чем выделяют понятие транстиретиновой амилоидной кардиомиопатии (ATTR-КМП),

Информация об авторах / Information about the authors

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

Насонова Светлана Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности. ORCID: 0000-0002-0920-7417

Жиров Игорь Витальевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности. ORCID: 0000-0002-4066-2661

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

Svetlana N. Nasonova. ORCID: 0000-0002-0920-7417

Igor V. Zhiron. ORCID: 0000-0002-4066-2661

что указывает на хроническое и относительно стабильное течение данного варианта амилоидоза сердца. TTR-амилоидоз характеризуется патологическим распадом на мономеры тетрамерного транспортного белка транстиретина, синтезируемого в основном печенью. При этом мономеры транстиретина складываются неправильным образом, объединяются в амилоидные фибриллы и откладываются в интерстициальном пространстве различных органов. ATTR-амилоидоз ассоциирован с тяжелым поражением сердца у 25% пациентов [4].

Выделяют 2 типа ATTR-КМП: дикий (ATTRwt) и наследственный (вариантный, hATTR или ATTRv). Дикая тип (ранее имевший название старческого системного амилоидоза) характеризуется возрастными изменениями транстиретина, в то время как наследственный вызван мутациями в гене TTR, наследуемом по аутосомно-доминантному типу, которые приводят к нестабильности транстиретина и его склонности к образованию мономеров с неправильным сворачиванием [1].

К редким типам амилоидоза сердца относится AA-амилоидоз – реактивный системный амилоидоз, обусловленный гиперсекрецией печенью белка острой фазы α -глобулина в ответ на любое хроническое воспаление [4]. Кроме того, существуют и другие наследуемые формы системного амилоидоза (помимо транстиретинового), при которых амилоид является производным от аполипопротеина A-I, лизоцима или α -цепей фибриногена А. Эти редкие формы относительно легко определяются при изучении семейного анамнеза. Наконец, описаны изолированный амилоидоз предсердий, или AANF-амилоидоз, при котором амилоид развивается из предсердного натрийуретического фактора, и так называемый финский амилоидоз, связанный с мутациями в системе белка джелсолина [4].

С клинической точки зрения ключевую роль играет определение причин нарушения структуры миокарда, первоначально выявляемых, как правило, по данным электрокардиографии (ЭКГ) и впоследствии уточняемых и классифицируемых по результатам эхокардиографии (ЭхоКГ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). При помощи этих методов визуализируются изменения объемов полостей сердца, утолщение миокарда, определяются симметричный (концентрический) или асимметричный типы «гипертрофии» миокарда (понятие гипертрофии здесь имеет исключительно макроскопический смысл, поскольку при амилоидозе утолщение стенок миокарда не является гипертрофией), нарушения систолической и диастолической функций миокарда, выявляются признаки рестрикции. Все это с определенной вероятностью позволяет отличить амилоидоз сердца от таких состояний, как гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) или другие причины рестриктивной кардиомиопатии (саркоидоз, системная склеродермия, болезнь Фабри и т.д.). Необходимо подчеркнуть, что по данным ЭхоКГ выделяют и более характерные

признаки амилоидоза – «зернистое» свечение в пределах миокарда, а также снижение продольной деформации в режиме speckle-tracking, в особенности поражение базальных сегментов по сравнению с апикальными, где параметры деформации остаются относительно сохранными (феномен «apical sparing») [5]. Важным методом анатомической оценки состояния миокарда при амилоидозе является МРТ, при которой также выделяют характерные признаки амилоидоза, в том числе нарушение кинетики гадолиниевого контрастного препарата по неишемическому типу [6].

В случае выявления признаков амилоидоза сердца по данным ЭхоКГ и/или МРТ следующим важным этапом является дифференциальная диагностика между AL- и ATTR-типами амилоидоза. Типирование амилоида необходимо для выбора патогенетической терапии, причем на первый план выходит именно исключение AL-типа, поскольку его прогноз критически зависит от своевременного начала лечения. Несмотря на то, что между этими типами иногда имеются анатомические (при AL-типе утолщение стенок может быть менее выраженным, чем при ATTR-амилоидозе) и электрофизиологические (при AL-типе вольтаж комплекса QRS при ЭКГ снижается в большей мере, что обусловлено кардиотоксичностью моноклональных легких цепей иммуноглобулинов) различия [7], надежных ЭКГ-, ЭхоКГ- и МР-критериев дифференциальной диагностики между AL- и ATTR-типами не существует [8]. Основными способами верификации амилоидоза сердца остаются гистологический анализ эндомикардиального биоптата и типирование амилоидных фибрилл при помощи световой иммуногистохимии, иммуноэлектронной микроскопии или масс-спектрометрии. При этом каждый из этих методов имеет ряд особенностей, связанных с возможностью выявления конкретных типов белков-предшественников, а также (в случае с масс-спектрометрией) – с очень высокой стоимостью [9].

Единственным неинвазивным способом дифференциальной диагностики амилоидоза ATTR-типа остается скintiграфия миокарда с мечеными фосфатными (остеотропными) комплексами, среди которых ^{99m}Tc -пирофосфат (PYP) наиболее широко используется в России и Америке, а производные дифосфонатов – ^{99m}Tc -MDP, ^{99m}Tc -HDP и ^{99m}Tc -DPD применяют в основном в странах Европы. Интенсивное глобальное накопление любого из этих радиофармпрепаратов (РФП) в миокарде специфично для ATTR-амилоидоза. При AL-амилоидозе накопление РФП отмечается лишь у 1/3 пациентов и характеризуется меньшей интенсивностью включения [10]. Механизм такой избирательности до конца не изучен, ее можно частично объяснить различным количеством ионов кальция, высвобождающихся при гибели кардиомиоцитов вследствие отложения амилоида и, следовательно, доступных для связывания с РФП у этих двух типов амилоидоза [11]. Интенсивность захвата и индекс задержки РФП в миокарде имеют корреляцию с

Саидова Марина Абдулатиповна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. ультразвуковых методов исследования.
ORCID: 0000-0002-3233-1862

Стукалова Ольга Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. томографии. ORCID: 0000-0001-8377-2388

Терешенко Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности.
ORCID: 0000-0001-9234-6129

Сергиенко Владимир Борисович – д-р мед. наук, проф., рук. отд. радионуклидной диагностики и позитронно-эмиссионной томографии. ORCID: 0000-0002-0487-6902

Marina A. Saidova. ORCID: 0000-0002-3233-1862

Olga V. Stukalova. ORCID: 0000-0001-8377-2388

Sergey N. Tereshchenko. ORCID: 0000-0001-9234-6129

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

такими анатомическими признаками тяжести амилоидоза, как утолщение стенок и дисфункция левого желудочка (ЛЖ), а также имеют прогностическое значение в плане развития сердечно-сосудистых осложнений [12].

Современный протокол исследования с ^{99m}Tc -РФП основан на исследовании S. Bokhari и соавт. [13] и включает 2 этапа. На I этапе выполняют планарное исследование в передней проекции с полуколичественной оценкой отношения интенсивности счета миокард/кости по отношению к контралатеральной стороне (heart-contralateral ratio, H/Cl). Оконтуривание миокарда при этом осуществляется аналогично исследованию с ^{123}I -метайодбензилгуанидином [14]. Такой подход, по мнению авторов, позволяет дифференцировать АТТР- и AL-амилоидоз с большей точностью, при этом соотношение $\geq 1,5$ при сканировании через 1 ч является характерным для АТТР-амилоидоза [13]. При необходимости (при наличии видимого включения РФП в проекции миокарда) проводят II этап исследования в томографическом режиме, целью которого является разграничение накопления РФП в миокарде от циркулирующего РФП в пуле крови полостей сердца.

Тем не менее к настоящему моменту остаются неуточненные моменты касательно показаний к томографическому исследованию, а также временным срокам его выполнения. В документе ASNC (American Society of Nuclear Cardiology – Американское общество ядерной кардиологии) «Практические моменты визуализации транстиретинового амилоидоза сердца с ^{99m}Tc -пирофосфатом» (2016 г.) указано, что рекомендуемым сроком проведения планарного и томографического исследований является 1 ч после инъекции, а исследование спустя 3 ч является опциональным. В конце 2019 г. опубликованы рекомендации совета европейских и американских экспертов по мультимодальной визуализации амилоидоза сердца. Помимо закрепления определяющей роли сцинтиграфии с фосфатными комплексами в дифференциальной диагностике AL- и АТТР-амилоидоза, в них также приведены уточненные данные по записи и интерпретации результатов сцинтиграфии в планарном режиме и режиме однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) [8]. Однако в этом документе исследование через 3 ч также осталось опциональным, выполняемым только в том случае, если через 1 ч отмечается достаточно интенсивное накопление РФП в проекции сердца. Наконец, в июле 2021 г. вышли новые поправки к протоколу исследования миокарда с остеотропными РФП [15]. В них уже рекомендуется выполнять планарное и томографическое исследования через 2–3 ч после инъекции РФП. Безусловно, это потребует переосмысления референсных значений H/Cl, полученных S. Bokhari и соавт. в 2013 г. при исследовании через 1 ч.

С учетом вышеописанного в данной статье суммируется собственный опыт выполнения сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc -РФП при дифференциальной диагностике типов амилоидоза сердца в контексте возможных причин ложноположительных, сомнительных и недиагностических результатов исследования, а также проводится анализ способов их устранения, в том числе путем модификации протоколов планарного и томографического исследований и оптимизации диагностического алгоритма амилоидоза сердца в целом.

Материалы и методы

В период с ноября 2019 по июнь 2021 г. на проведение сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc -РФП направлены 22 пациента, из них 10 (45,5%) мужчин, средний возраст

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемых пациентов

Table 1. Clinical characteristics of the studied patients

Параметры	n=22
Средний возраст	61,5±13,1 года
Мужчины	10 (45,5%)
ФК ХСН по классификации NYHA*:	
II	12 (54,5%)
III	8 (36,4%)
IV	2 (9,1%)
Нейропатии	4 (18,2%)
Синкопальные состояния	2 (9,1%)
Нарушения ритма и/или проводимости сердца	15 (68,2%)
Артериальная гипертензия	11 (50,0%)
Ишемическая болезнь сердца	2 (9,1%)

*Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация (New York Heart Association).

61,5±13,1 года. У всех пациентов в направительном диагнозе значилась хроническая сердечная недостаточность (ХСН), а критерием направления на сцинтиграфию было подозрение на амилоидоз сердца по совокупности клинико-инструментальных данных, в том числе наличие в различных комбинациях следующих (помимо ХСН) признаков:

- нарушения ритма и/или проводимости сердца;
- гипертрофия миокарда (симметричная или асимметричная, в том числе в сочетании с признаками нарушения диастолы по рестриктивному типу) по данным ЭхоКГ и/или МРТ;
- нейропатии и/или синкопальные состояния.

Среди нарушений ритма/проводимости сердца преимущественно отмечались фибрилляция предсердий/трепетание предсердий (ФП/ТП, n=6) и желудочковая экстрасистолия/желудочковая тахикардия (ЖЭС/ЖТ, n=6). МРТ не была выполнена 3 пациентам ввиду наличия у них различных металлических имплантов. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Сцинтиграфию миокарда с ^{99m}Tc -РФП проводили на однофотонном эмиссионном томографе Philips BrightView ХСТ (Нидерланды) с LEHR-коллиматорами и плоскостной КТ-подсистемой в планарном режиме и режиме ОЭКТ/КТ. У первых 8 пациентов планарное и томографическое исследования выполняли через 1 ч после инъекции РФП активностью 20 мКи, у последующих пациентов (по мере выхода новых рекомендаций) томография проводилась спустя 3 ч после инъекции РФП. Планарное исследование включало запись передней, левой косой (60°) и боковой (90°) проекций с набором 1 млн импульсов в матрицу 128×128 при зуме 1,46. ОЭКТ проводили без ЭКГ-синхронизации в 64 (32×2) проекциях по 30 с при зуме 1,85. Реконструкцию и обработку проекций выполняли в программном пакете Cedars-Sinai AutoSPECT и QPS/QGS с итеративным алгоритмом Astonish.

Оценку соотношения накопления РФП в проекции миокарда по отношению к контралатеральной стороне

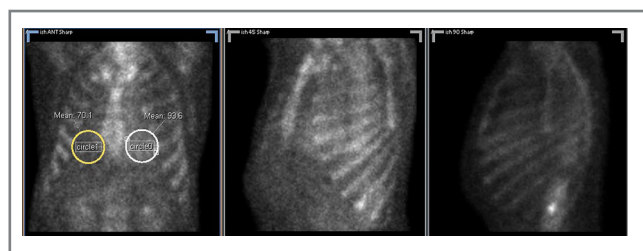


Рис. 1. Расположение ROI при вычислении параметра H/CI. У данного пациента H/CI=93,6/70,1=1,33.

Fig. 1. Location of the ROI when calculating the H/CI parameter. This patient has H/CI=93.6/70.1=1.33.

(H/CI) производили на планарном изображении в передней проекции путем создания зоны интереса (ROI) круглой формы, помещения его на область ЛЖ, копирования и отзеркаливания ROI на другую сторону грудной клетки с подсчетом частного от средних значений числа импульсов в пикселе в пределах обоих ROI (рис. 1). Ориентировочной пороговой величиной H/CI для определения TTR-амилоидоза было принято значение $\geq 1,5$ [13].

Оценку интенсивности накопления РФП в миокарде выполняли в томосцинтиграфическом режиме по методике Е. Perugini [10]: 0 – отсутствие накопления в миокарде; 1 – видимое накопление интенсивностью ниже, чем в костных структурах; 2 – интенсивность накопления сравнима с костными структурами; 3 – интенсивность накопления выше, чем в костных структурах. Результаты компьютерной томографии (КТ) использовали для совмещения анатомических и функциональных данных, позволяя разграничить накопление РФП в миокарде от циркулирующего РФП в пуле крови желудочков сердца.

Результаты и обсуждение

По данным планарной сцинтиграфии в передней проекции, выполненной через 1 ч после инъекции РФП, у всех (100%) обследованных пациентов показатель H/CI составил от 1,07 до 2,50 (в среднем $1,39 \pm 0,38$), т.е. во всех случаях отмечалось более интенсивное накопление РФП в проекции миокарда по сравнению с контралатеральной стороной, что, по-видимому, является характерным для исследуемой группы пациентов с ХСН. При этом отмечено, что в томографическом режиме у всех пациентов визуализировалось накопление РФП в пуле крови ЛЖ и правого желудочка различной интенсивности, что интерпретировали как признак замедления кровотока в полостях сердца вследствие ХСН.

Отсутствие накопления РФП в миокарде (Grade 0), определяемое в режиме ОЭКТ/КТ, зарегистрировано у 15 (68,2%) пациентов, при этом значения H/CI в данной группе составляли от 1,07 до 1,47 (в среднем $1,23 \pm 0,12$). Во всех этих случаях задержка РФП в пуле крови не вызвала сложностей в отношении интерпретации результата исследования в целом как отрицательного в плане TTR-амилоидоза. Однако при этом получение достоверного диагностического результата было возможным только при проведении томографического исследования, в большинстве случаев также было необходимо совмещение с КТ-изображениями. Исследование только лишь в планарном режиме (или, тем более, по протоколу рутинной сцинтиграфии скелета в режиме «все тело») часто по сути оказывалось ложноположительным, поскольку задержка РФП в пуле крови в полостях сердца также вносила вклад в значение H/CI и приводила к его завышению.

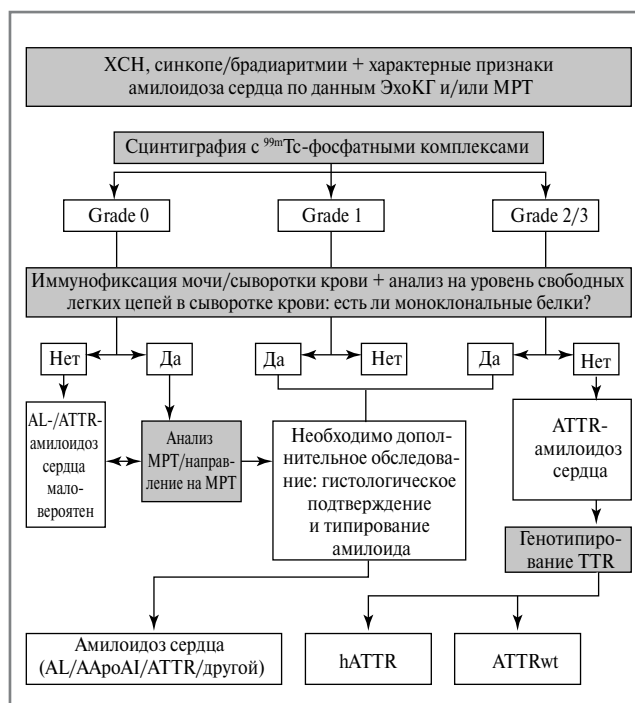


Рис. 2. Консенсусный алгоритм неинвазивной диагностики амилоидоза сердца. У пациентов с характерными признаками амилоидоза по данным ЭхоКГ/МРТ, Grade 2/3 по данным ОЭКТ и без клональных аномалий диагноз ATTR-амилоидоза может считаться установленным без выполнения биопсии. Пациенты с любым abnormalным результатом иммунофиксации сыворотки крови/мочи или наличием свободных легких цепей в сыворотке крови должны быть направлены на дополнительное обследование к гематологу, желательно – к специалисту по амилоидозу.

Fig. 2. Consensus algorithm for non-invasive diagnosis of cardiac amyloidosis. In patients with characteristic features of amyloidosis on echocardiography/MRI, Grade 2/3 on SPECT, and no clonal abnormalities, the diagnosis of ATTR amyloidosis can be considered established without biopsy. Patients with any abnormal serum/urine immunofixation result or the presence of free light chains in the serum should be referred for additional evaluation by a hematologist, preferably an amyloidosis specialist.

Следует отметить, что из 15 пациентов с Grade 0 у 13 (86,7%) не отмечалось характерных признаков амилоидоза («свечения» миокарда и/или феномена «apical sparing») по данным выполненной ранее ЭхоКГ. Всего 11 из них была выполнена МРТ, при которой также не обнаружено признаков, типичных для амилоидоза сердца, в результате чего данный диагноз у них заведомо исключен. Это позволяет предположить, что сцинтиграфию миокарда с ^{99m}Tc -РФП целесообразно проводить не у всех пациентов с ХСН и гипертрофией/рестрикцией ЛЖ, а только при наличии указанных выше характерных ЭхоКГ-и/или МР-признаков амилоидоза. Данное предположение согласуется с алгоритмом неинвазивной диагностики амилоидоза сердца, приведенном в заключении Совета экспертов по мультимодальной визуализации данной патологии (рис. 2) [8].

С другой стороны, следует помнить, что в реальной клинической практике определенную роль будет играть доступность исследований, в особенности это касается

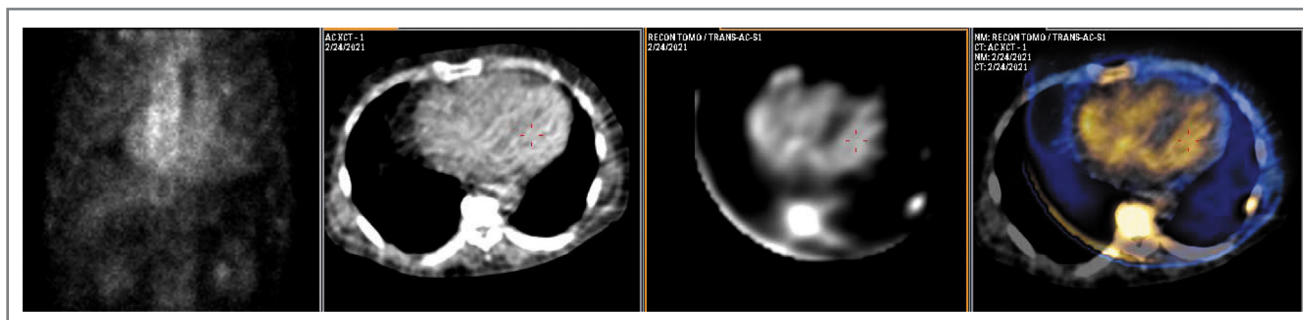


Рис. 3. Данные планарной сцинтиграфии, КТ, ОЭКТ и ОЭКТ/КТ пациента К. При планарном исследовании отмечается накопление РФП в проекции сердца, однако по данным ОЭКТ/КТ это накопление относится к полостям желудочков и предсердий (сигнал от пула крови); включения РФП в миокард не выявляется.

Fig. 3. Data of planar scintigraphy, CT, SPECT and SPECT/CT of patient K. In planar examination, accumulation of radiopharmaceuticals in the projection of the heart is noted, however, according to SPECT/CT data, this accumulation refers to the cavities of the ventricle and atria (signal from the blood pool); the inclusion of radiopharmaceuticals in the myocardium is not detected.

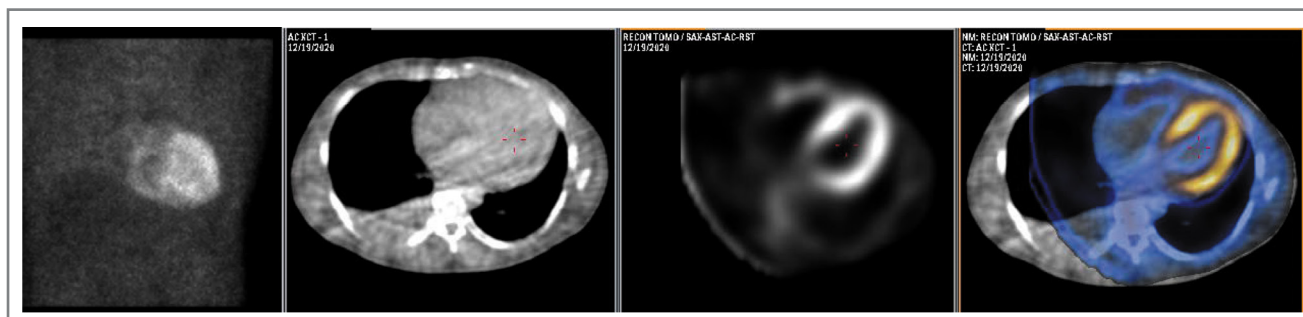


Рис. 4. Данные планарной сцинтиграфии, КТ, ОЭКТ и ОЭКТ/КТ пациента с верифицированным TTR-амилоидозом. Отмечается тотальное высокоинтенсивное накопление ^{99m}Tc -PYP в миокарде (Grade 3).

Fig. 4. Data from planar scintigraphy, CT, SPECT and SPECT/CT of a patient with verified TTR-amyloidosis. There is a total high-intensity accumulation of ^{99m}Tc -PYP in the myocardium (Grade 3).

экспертной МРТ и сцинтиграфии. Например, в определенных обстоятельствах при наличии возможности имеет смысл выполнить сцинтиграфию миокарда, поскольку в случае положительного результата на АТТР можно установить диагноз и начать специфическое лечение без срочной необходимости получения результатов МРТ и использования инвазивных методов диагностики амилоидоза.

Клинический пример

В качестве иллюстрации приводим итоги наблюдения за пациентом К., возраст 81 год, с ХСН II функционального класса (ФК) по NYHA, асимметричной гипертрофией ЛЖ, фракцией выброса (ФВ) ЛЖ 49%. При проведении сцинтиграфии костей скелета в другом учреждении целью онкопоиска было отмечено накопление ^{99m}Tc -PYP в области сердца. Значение Н/С, измеренное по полученным изображениям, превышало 1,5, в результате чего пациенту поставлен диагноз: «TTR-амилоидоз». В рамках госпитализации пациента в ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» с целью подбора медикаментозной терапии установленного заболевания по данным комплексной ЭхоКГ характерных признаков амилоидоза сердца не выявлено, по данным МРТ – признаки некомпактного миокарда. В отделе радионуклидной диагностики и позитронно-эмиссионной томографии ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» пациенту повторно проведена сцинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc -PYP по приведенному выше протоколу. При планарной сцинтиграфии, выполненной через 1 ч, отмечалось значительное

накопление РФП в проекции сердца (Н/С=1,37), однако по данным ОЭКТ/КТ на фоне интенсивной циркуляции РФП в полостях сердца накопление РФП в миокарде отсутствовало (Grade 0; рис. 3).

Таким образом, диагноз амилоидоза у пациента был исключен, а результат первого сцинтиграфического исследования признан ложноположительным вследствие ошибочного суждения только лишь по планарным изображениям, выполненным не в прицельном режиме и без набора достаточной статистики счета, что привело к большой погрешности при вычислении Н/С.

В связи с описанными наблюдениями при дальнейшем анализе пациенты разделены на 2 группы: без наличия характерных признаков амилоидоза сердца по данным ЭхоКГ/МРТ (группа I, $n=13$) и с наличием таковых (группа II, $n=9$).

В группе I по данным ЭхоКГ у 8 пациентов отмечалась асимметричная гипертрофия миокарда, у 2 – симметричная, у 3 гипертрофии не отмечалось, у 1 пациента имело место нарушение диастолы по рестриктивному типу; ФВ ЛЖ составляла от 42 до 71% (в среднем $58 \pm 8\%$). У всех пациентов группы I по данным ОЭКТ зафиксирован показатель Grade 0, по данным планарной сцинтиграфии среднее значение Н/С составило $1,21 \pm 0,12$. Таким образом, диагноз амилоидоза сердца у этих пациентов был исключен, а обнаруженные изменения в виде гипертрофии миокарда и диастолической дисфункции миокарда ЛЖ различных степеней выраженности положены в основу

Таблица 2. Характеристика группы пациентов с признаками амилоидоза сердца по данным ЭхоКГ
Table 2. Characteristics of the group of patients with signs of cardiac amyloidosis according to echocardiography

Пол	Возраст	ФК ХСН по NYHA	Нейропатии	Синкопальные состояния	НРПС	АГ	ИБС	Данные ЭхоКГ			Данные сцинтиграфии		Диагноз
								Гипертрофия ЛЖ	Рестриктивный тип нарушения диастолы	ФВ ЛЖ, %	H/Cl	Grade	
Ж	56	II	-	+	ЖТ	-	-	Симм.	+	47	1,23	0	AL
М	68	II	+	-	-	-	-	Симм.	+	56	1,39	0	Неуточненный редкий тип (ни AL, ни ATTR)
Ж	63	IV	-	-	-	+	-	Асимм.	+	46	1,13	1	AL
Ж	70	III	-	-	ЖТ, ЖЭС	+	-	Асимм.	+	59	1,45	1	AL
М	65	III	+	-	-	+	-	Нет	+	55	1,46	1	AL
Ж	80	III	-	-	ТП	-	-	Симм.	-	40	1,34	2	hATTR
Ж	40	IV	+	+	-	-	-	Асимм.	+	23	2,36	2	AL
М	74	III	-	-	ЖТ	-	-	Симм.	+	42	1,94	3	ATTRwt
М	47	III	-	-	БЛНПГ, АВ-блокада, ЖЭС, ЖТ, ФП/ТП	-	-	Симм.	+	40	2,50	3	hATTR

Примечание. НРПС – нарушения ритма и/или проводимости сердца; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса; АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада.

иных диагнозов: ГКМП, рестриктивная кардиомиопатия, гипертоническое сердце.

В группе II по данным ЭхоКГ у 3 пациентов зарегистрирована асимметричная гипертрофия миокарда, у 5 – симметричная, у 1 человека гипертрофии не отмечалось, у 8 из 9 пациентов зафиксировано нарушение диастолы по рестриктивному типу; ФВ ЛЖ составляла от 23 до 59% (в среднем $45 \pm 11\%$, статистически значимо ниже по сравнению с группой I; $p=0,004$). По данным сцинтиграфии миокарда у 3 пациентов выявлен Grade 1, у 2 – Grade 2, у 2 – Grade 3 и у 2 – Grade 0. По результатам планарной сцинтиграфии среднее значение H/Cl составило $1,64 \pm 0,50$ (статистически значимо выше по сравнению с группой I; $p=0,007$). Заключительный диагноз у пациентов этой группы установлен на основании комплекса клинко-инструментальных данных, в сложных случаях диагноз подтверждали результатами биопсии миокарда. Характеристика пациентов группы II и итоговые диагнозы суммированы в табл. 2.

Интерпретация исследования у 2 пациентов с Grade 3 не вызвала затруднений ввиду интенсивного накопления РФП в миокарде, значительно перекрывающего сигнал не только от полостей сердца, но и от костных структур (рис. 4). У одного из этих пациентов (возраст 74 года, H/Cl=1,94) диагностирован дикий тип (ATTRwt), у другого (возраст 47 лет, H/Cl=2,50) выявлена мутация в гене TTR.

Среди остальных пациентов у 3 человек с Grade 1 и значениями H/Cl=1,13, 1,45 и 1,46, а также у 1 пациента с Grade 0 и значением H/Cl=1,23 диагностирован AL-амилоидоз. У 1 пациента с Grade 0 и H/Cl=1,39 исключены и AL-, и TTR-амилоидоз, на данный момент подозревается более редкий тип амилоидоза сердца.

Заключение

Результат сцинтиграфии с РРР может быть интерпретирован как положительный (Grade 2/3 – ATTR-амилоидоз), промежуточный (Grade 1, чаще всего соответствует AL-амилоидозу) и отрицательный (Grade 0 – любое другое состояние, в том числе ГКМП, болезни накопления и, вероятно, другие типы амилоидоза). В связи с этим не рекомендуется направлять на сцинтиграфию пациентов без установленных характерных признаков амилоидоза сердца по данным ЭхоКГ и/или МРТ, в противном случае отрицательный результат сцинтиграфии не будет иметь диагностической пользы.

Не рекомендуется принимать решение о наличии TTR-амилоидоза сердца на основании рутинного сканирования костей скелета с РРР в режиме «все тело», поскольку при этом исследовании пространственное разрешение и статистика счета, как правило, недостаточны для точной количественной оценки накопления в миокарде.

Прицельную статическую планарную сцинтиграфию грудной клетки допустимо проводить только в передней проекции, поскольку левая косая и боковая проекции не несут дополнительной информации. Однако даже при прицельном исследовании значение соотношения накопления РФП в проекции сердца по отношению к контралатеральной стороне (H/Cl) через 1 ч после инъекции может быть завышено по причине накопления РФП в пуле крови или сопутствующих изменений в легких.

Несмотря на новые рекомендации 2021 г., мы не рекомендуем повторно выполнять планарное исследование через 3 ч, поскольку к этому моменту РФП интенсивно накапливается в костях и экранирует сигнал от миокарда (если это не Grade 3, см. рис. 4). С учетом п. 3 к интерпретации

планарного исследования и значения Н/СI в принципе необходимо подходить с осторожностью.

Выполнение ОЭКТ-исследования с оценкой Grade по E. Perugini более целесообразно через 3 ч после инъекции, поскольку в эти сроки у пациентов с Grade 1–2 отмечается снижение интенсивности накопления РФП в пуле крови, что позволяет лучше визуализировать границу между полостями сердца и миокардом.

Для уменьшения числа сомнительных случаев целесообразно выполнять гибридное томографическое исследование в режиме ОЭКТ/КТ. Класс КТ-системы должен быть достаточным для четкого отделения полости от ЛЖ при бесконтрастном исследовании, в таком случае она будет являться более точным анатомическим ориентиром для определения накопления РФП в ткани миокарда.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все

авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия

ЖТ – желудочковая тахикардия

ЖЭС – желудочковая экстрасистолия

КТ – компьютерная томография

ЛЖ – левый желудочек

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

РФП – радиофармпрепарат

ТП – трепетание предсердий

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

АА-амилоидоз – реактивный системный амилоидоз, вызванный гиперсекрецией α -глобулина

АL-амилоидоз – амилоидоз легких цепей иммуноглобулинов

(A)TTR – транстиретиновый амилоидоз

ATTR-КМП – транстиретиновая амилоидная кардиомиопатия

РФП – радиофармпрепарат

ROI – зона интереса

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Trends Cardiovasc Med.* 2018;28(1):10-21. DOI:10.1016/j.tcm.2017.07.004
2. Donnelly JP, Hanna M. Cardiac amyloidosis: An update on diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med.* 2017;84(12 Suppl. 3):12-26. DOI:10.3949/ccjm.84.s3.02
3. 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
4. Shah KB, Inoue Y, Mehra MR. Amyloidosis and the heart: a comprehensive review. *Arch Intern Med.* 2006;166(17):1805-13. DOI:10.1001/archinte.166.17.1805
5. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart.* 2012;98(19):1442-8. DOI:10.1136/heartjnl-2012-302353
6. Fontana M, Pica S, Reant P, et al. Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis. *Circulation.* 2015;132(16):1570-9. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016567
7. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, et al. Systemic cardiac amyloidosis: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation.* 2009;120(13):1203-12. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.843334
8. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 1 of 2-evidence base and standardized methods of imaging. *J Nucl Cardiol.* 2019;26(6):2065-123. DOI:10.1007/s12350-019-01760-6
9. 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
10. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using ^{99m}Tc -3,3'-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(6):1076-84. DOI:10.1016/j.jacc.2005.05.073
11. Сергиенко В.Б., Терещенко С.Н., Аншелес А.А., и др. Радионуклидные методы в диагностике амилоидоза сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2018;14(1):94-100 [Sergienko VB, Tereshchenko SN, Ansheles AA, et al. Nuclear imaging in the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(1):94-100 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-1-94-100
12. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, et al. Role of (^{99m}Tc)-DPD scintigraphy in diagnosis and prognosis of hereditary transthyretin-related cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011;4(6):659-70. DOI:10.1016/j.jcmg.2011.03.016
13. Bokhari S, Castano A, Pozniakoff T, et al. ^{99m}Tc -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
14. Аншелес А.А., Сергиенко В.Б. Вопросы стандартизации метода нейротропной сцинтиграфии и однофотонной эмиссионной томографии миокарда с ^{123}I -метайодбензилгуанидином. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2016;97(3):173-80 [Ansheles AA, Sergienko VB. Standardization of ^{123}I -metaiodobenzylguanidine cardiac neurotropic scintigraphy and single-photon emission tomography. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii* (Russian Journal of Radiology). 2016;97(3):173-80 (in Russian)]. DOI:10.20862/0042-4676-2016-97-3-173-180
 15. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, et al. Addendum to ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 1 of 2-evidence base and standardized methods of imaging. *J Nucl Cardiol*. 2021;28(4):1769-74. DOI:10.1007/s12350-020-02455-z

Статья поступила в редакцию/The article received: 17.09.2021

Редкий клинический случай больной с наследуемой легочной гипертензией на фоне болезни Ослера–Вебера–Рандю. Клиническое наблюдение

А.М. Каспарова^{✉1}, З.С. Валиева¹, Т.В. Мартынюк^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В статье описан редкий клинический случай пациентки с легочной гипертензией на фоне наследственной геморрагической телеангиоэктазии и обсуждаются вопросы выбора тактики лечения у данной категории больных. Представленное клиническое наблюдение интересно тем, что первоначально у пациентки выявлена легочная гипертензия, а уже впоследствии подтверждена ее наследственная природа и диагностирована болезнь Ослера–Вебера–Рандю.

Ключевые слова: легочная гипертензия, наследственная геморрагическая телеангиоэктазия, наследуемая легочная гипертензия, болезнь Ослера–Вебера–Рандю

Для цитирования: Каспарова А.М., Валиева З.С., Мартынюк Т.В. Редкий клинический случай больной с наследуемой легочной гипертензией на фоне болезни Ослера–Вебера–Рандю. Клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2022;94(4):538–543. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201453

CASE REPORT

A rare clinical case of the patient with pulmonary hypertension associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Case report

Anna M. Kasparova^{✉1}, Zarina S. Valieva¹, Tamila V. Martynyuk^{1,2}

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

The article describes a rare clinical case of the patient with pulmonary hypertension associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia and discusses the issues of the treatment choice of these patients. The presented clinical case is of interest because pulmonary hypertension was initially revealed, then its hereditary nature was confirmed and Osler–Weber–Rendu disease was diagnosed.

Keywords: pulmonary hypertension, hereditary hemorrhagic telangiectasia, heritable pulmonary hypertension, Osler–Weber–Rendu disease

For citation: Kasparova AM, Valieva ZS, Martynyuk TV. A rare clinical case of the patient with pulmonary hypertension associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Case report. Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(4):538–543. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201453

Наследуемая легочная артериальная гипертензия в структуре 1-й группы

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – это тяжелое прогрессирующее заболевание с неблагоприятным прогнозом, прекапиллярная форма легочной гипертензии (ЛГ), которая характеризуется повышением среднего давления в легочной артерии (ЛА) ≥ 25 мм рт. ст., легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) более 3 единиц по Вуду и нормальным значением давления заклинивания в ЛА – ДЗЛА (≤ 15 мм рт. ст.) в покое по данным катетеризации

правых отделов сердца (при отсутствии других причин прекапиллярной ЛГ). Группа ЛАГ включает в себя идиопатическую ЛГ (ИЛГ), наследуемую ЛГ, ЛГ, индуцированную приемом лекарств и токсинов, а также ассоциированные формы вследствие наличия системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ), портальной гипертензии, ВИЧ-инфекции, врожденных пороков сердца – ВПС (табл. 1) [1, 2].

По данным российского регистра, среди пациентов с различными формами ЛГ на долю ЛАГ приходится 67%.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Каспарова Анна Михайловна – врач-кардиолог 2-го клинического отделения легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». Тел.: +7(495)414-51-28; e-mail: annakasparova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2935-481X

Валиева Зарина Солтановна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0002-9041-3604

Мартынюк Тамила Витальевна – д-р мед. наук, рук. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», проф. каф. кардиологии фак-та дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-9022-8097

[✉]Anna M. Kasparova. E-mail: annakasparova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2935-481X

Zarina S. Valieva. ORCID: 0000-0002-9041-3604

Tamila V. Martynyuk. ORCID: 0000-0002-9022-8097

В спектре 1-й группы наиболее часто отмечаются ИЛГ (41,5%), ЛАГ-ВПС (36%) и ЛАГ-СЗСТ (19,5%). Доля наследуемой ЛАГ в 2013 г. составила 1%, в настоящее время – 0,4% (100% женщины) [3, 4].

При наследственных формах ЛАГ имеют место семейные случаи заболевания и/или выявляются мутации определенных генов при проведении генетического тестирования. Наиболее частая мутация (примерно 80% случаев) – в гене, кодирующем рецепторы 2-го типа белка костного морфогенеза (bone morphogenic protein receptor-2 – BMPR2), который принадлежит к семейству трансформирующих факторов роста β (ТФР- β) и наследуется по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрацией. В 5% случаев выявляются мутации генов, относящихся к суперсемейству ТФР- β : активин-подобной киназы (ALK1) или эндоглина (ENG), а также Smad9. В последние годы обнаружены еще 2 мутации генов: CAV1 (кавеолин-1), кодирующий мембранный белок эндотелиальных клеток, и KCNK3, кодирующий белок калиевых каналов [5, 6].

Согласно последним исследованиям риск развития ЛАГ у BMPR2-носителей мутации в течение жизни составляет 10–20% [7].

В качестве примера, иллюстрирующего наследуемую ЛГ на фоне болезни Ослера–Вебера–Рандю, представлено следующее клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Больная К. 60 лет в августе 2018 г. поступила в отделение ЛГ и заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» с жалобами на одышку при умеренной физической нагрузке (при подъеме на 2-й этаж), периодические носовые кровотечения и отеки нижних конечностей.

Из анамнеза известно, что первые клинические проявления заболевания пациентка отметила в возрасте 30 лет, когда появились множественные телеангиоэктазии на коже лица и слизистой оболочке ротовой полости. Примерно через 5 лет больную стали беспокоить непрерывно рецидивирующие носовые кровотечения. У ревматологов пациентка не консультировалась, лечения не получала.

С апреля 2017 г. больная отметила появление одышки при умеренной физической нагрузке. При проведении эхокардиографии в том же году впервые выявлены признаки ЛГ.

В сентябре 2017 г. пациентка госпитализирована по месту жительства. По результатам эхокардиографии: сердечное давление в ЛА (ДЛА) – 125 мм рт. ст., правое предсердие (ПП) – 6,3×5,3 мм, конечно-диастолический объем правого желудочка (ПЖ) – 125 мм, ствол ЛА – 25 мм. Выполнена катетеризация правых отделов сердца, по результатам которой подтверждена ЛГ: среднее ДЛА – 79 мм рт. ст. (систолическое ДЛА – 117 мм рт. ст., диастолическое ДЛА – 38 мм рт. ст.). С целью оценки вазореактивности легочных сосудов проводилась острая фармакологическая проба, которая оказалась отрицательной. Пациентке выставлен диагноз ИЛГ, рекомендована терапия бозентаном 125 мг 2 раза в сутки, Кардиомагнилом 75 мг/сут. В связи с явлениями недостаточности кровообращения также проводилась терапия торасемидом 10 мг, Верошпироном 50 мг/сут. В дальнейшем больная самостоятельно отменила Кардиомагнил (в связи с частыми носовыми кровотечениями).

С сентября 2017 г. в общем анализе крови стала выявляться анемия (снижение уровня гемоглобина минимально до 60 г/л), сопровождающаяся выраженной общей слабостью. Снижение гемоглобина расценено как побочное

Таблица 1. Классификация ЛГ

Table. 1. Classification of pulmonary hypertension

Классификация ЛАГ (1-я группа)
1.1. Идиопатическая
1.2. Наследуемая
1.2.1. BMPR2
1.2.2. Другие
1.3. Индуцированная приемом лекарств и токсинов
1.4. Ассоциированная:
1.4.1. СЗСТ
1.4.2. ВИЧ-инфекции
1.4.3. Портальная гипертензия
1.4.4. ВПС (системно-легочные шунты)
1.4.5. Шистосомоз
1'. Легочная веноокклюзионная болезнь и/или легочный капиллярный гемангиоматоз
1'.1. Идиопатическая
1'.2. Наследуемая
1'.2.1. EIF2AK4
1'.2.2. Другие
1'.3. Индуцированная приемом лекарств и токсинов
1'.4. Ассоциированная:
1'.4.1. СЗСТ
1'.4.2. ВИЧ-инфекция

действие бозентана, в связи с чем препарат заменен на силденафил в дозе 60 мг/сут. На фоне приема препаратов железа и отмены бозентана наблюдалось повышение уровня гемоглобина до 143 г/л, пациентка отметила некоторое улучшение состояния.

В июле 2018 г. пациентка обратилась в консультативно-диагностическое отделение ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», где впервые установлен диагноз «болезнь Ослера–Вебера–Рандю». В августе 2018 г. пациентка госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова».

Из семейного анамнеза известно, что у отца больной отмечались схожие проявления (множественные телеангиоэктазии на коже и слизистых оболочках), умер в возрасте 70 лет (причина смерти неизвестна). У пациентки единственный сын, который практически здоров. Клинические признаки наследственной геморрагической телеангиоэктазии (НГТ) у сына отсутствуют. При физикальном осмотре при поступлении – пациентка избыточного питания (индекс массы тела 43 кг/м²), обращали на себя внимание множественные телеангиоэктазии на коже лица (нижняя губа, щеки), тела (преимущественно на передней грудной стенке; **рис. 1**) и конечностей (кончики пальцев; **рис. 2**), на слизистой оболочке полости рта и языке (**рис. 3**); отмечались отеки стоп и нижней трети голени. При аускультации сердца определялись акцент II тона над ЛА и систолический шум в области аускультации трикуспидального клапана.

На электрокардиограмме при поступлении зарегистрирован синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 89 уд/мин, отклонение электрической оси сердца влево, R-pulmonale, признаки гипертрофии ПЖ (**рис. 4**).



Рис. 1. Телеангиоэктазии на передней грудной стенке.

Fig. 1. Telangiectasias on the anterior chest wall.



Рис. 2. Телеангиоэктазии на кончиках пальцев.

Fig. 2. Telangiectasias at the fingertips.

В анализах крови при госпитализации: эритроциты – $4,84 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 12,61 г/дл. Обращало на себя внимание снижение уровня железа крови до 6,3 мкмоль/л, повышение уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) до 309,1 пг/мл.

При проведении пульсоксиметрии средняя сатурация кислородом (SpO_2) составила 92,5%.

По данным проведенной рентгенографии органов грудной клетки выявлены увеличение правых отделов сердца и высокая артериальная легочная гипертензия [коэффициент Мура – 7,5 мм (при норме от 0 до 1 мм), коэффициент Люпи – 39% (норма до 33%), нисходящая ветвь правой ЛА 21 мм (норма <15 мм), левая ЛА – 31 мм (норма <24 мм)]; **рис. 5.**

По результатам эхокардиографии выявлено расширение правых камер сердца с признаками перегрузки ПЖ давлением, расширение ствола ЛА и ее ветвей, гипертрофия миокарда ПЖ, сердечное давление в ЛА – 100 мм рт. ст., ДЗЛА (по тканевой миокардиальной доплерэхокардиографии) – 11 мм рт. ст., недостаточность трикуспидального клапана 2–3-й степени, клапана ЛА 1-й степени (**табл. 2**).



Рис. 3. Телеангиоэктазии на языке.

Fig. 3. Telangiectasia on the tongue.

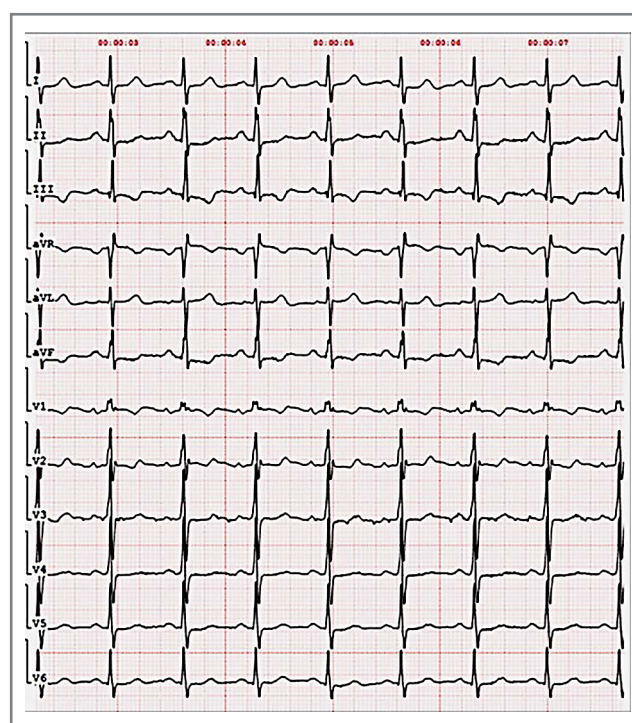


Рис. 4. Электрокардиография больной при поступлении.

Fig. 4. Electrocardiography of the patient on admission.

Пройденная дистанция в тесте 6-минутной ходьбы составила 290 м, одышка по Боргу – 4 балла. SpO_2 до теста – 95%, после теста – 93%.

Для оценки параметров центральной гемодинамики проведена катетеризация правых отделов сердца: ДЛА (систолическое/диастолическое/среднее) –

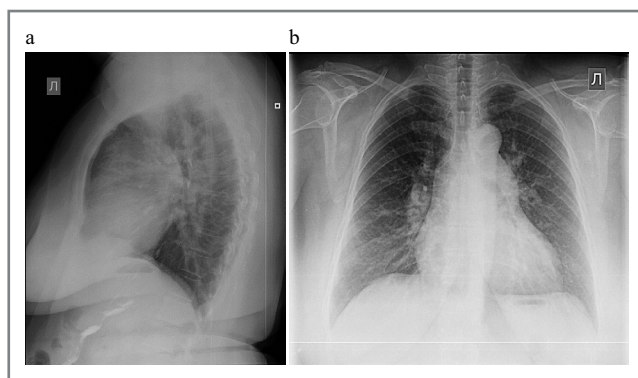


Рис. 5. Рентгенография органов грудной клетки больной:
а – левая боковая проекция; б – прямая проекция.

Fig. 5. X-ray of the patient's chest: а – left lateral projection;
b – direct projection.

Таблица 2. Показатели эхокардиографии у пациентки при поступлении в стационар

Table 2. Echocardiographic parameters in a patient at admission to hospital

Показатель	Значение	Норма
ПП, см ²	25	<18
Переднезадний размер ПЖ, см	3,5	<2,9
Апикальный размер ПЖ, см	4,9	<4,2
TAPSE, см	1,9	≥1,7
Ствол ЛА, см	3,0	<2,5
Правая ветвь ЛА, см	1,8	<1,5
Левая ветвь ЛА, см	1,8	<1,5
Нижняя полая вена, см	2,3	–
Систолическое давление в ЛА, мм рт. ст.	100	<30
ДЗЛА, мм рт. ст.	11	<12
Регургитация на трикуспидальном клапане, степень	2–3	–
Регургитация на клапане ЛА, степень	1	–

107/49/72 мм рт. ст., давление ПП (систолическое/диастолическое/среднее) – 23/20/19 мм рт. ст., давление ПЖ (систолическое/диастолическое/среднее) – 110/23/28 мм рт. ст., ДЗЛА (среднее из 3 систолических) – 17 мм рт. ст., SaO₂ – 94%, SvO₂ – 68%, сердечный выброс – 5,9 л/мин, сердечный индекс – 2,7 л/мин×м², ударный объем (УО) – 74,0 мл, ЛСС (PVP) – 745,8 дин×с/см⁵, индекс ЛСС – 1625,8 дин×с/м²/см⁵ (табл. 3).

Таким образом, по данным проведенного комплексного обследования сделан вывод, что ЛГ у данной больной носит наследственный характер и связана с болезнью Ослера-Вебера-Рандю. Пациентке выставлен следующий диагноз: наследуемая ЛГ; функциональный класс III (Всемирная организация здравоохранения); болезнь Ослера-Вебера-Рандю; легочное сердце: относительная недостаточность трикуспидального клапана 3-й степени; хроническая сердечная недостаточность IIА стадии; ожирение 3-й степени.

Принимая во внимание наличие комбинированной пост-и прекапиллярной ЛГ (по данным катетеризации правых отделов сердца ДЗЛА 17 мм рт. ст.), эскалация ЛАГ-специ-

Таблица 3. Результаты катетеризации правых отделов сердца

Table 3. Results of right heart catheterization

Показатель	Значение	Норма
Давление в ЛА (систолическое/диастолическое/среднее), мм рт. ст.	107/49/72	15–30/3–12/10–25
Давление в ПП (систолическое/диастолическое/среднее), мм рт. ст.	23/20/19	2–7/2–7/1–5
Давление в ПЖ (систолическое/диастолическое/среднее), мм рт. ст.	110/23/28	15–30/0–8
ДЗЛА, мм рт. ст.	17	5–12
Сердечный выброс, л/мин	5,9	4–8
Сердечный индекс, л/мин×м ²	2,7	2,6–4,6
ЛСС, дин×с/см ⁵	745,8	80–240
Индекс ЛСС, дин×с/м ² /см ⁵	1625,8	700–1600
SvO ₂ , %	68	67–75

фической терапии в данном случае сопряжена с высоким риском развития отека легких. Учитывая положительный эффект от приема силденафила в дозе 60 мг/сут, больной рекомендовано продолжить данную терапию в комбинации с активной диуретической терапией торасемидом 10–25 мг/сут и спиронолактоном 50 мг/сут. В связи со снижением концентрации гемоглобина в эритроцитах и уровня сывороточного железа наряду с пограничным уровнем гемоглобина (12,61 г/дл) рекомендованы терапия препаратами железа и регулярный контроль анализов крови. Принимая во внимание генез заболевания, назначение антиагрегантов и антикоагулянтов противопоказано.

При проведении контрольного неинвазивного обследования пациентки через 12 мес на фоне проводимой терапии – состояние без существенной динамики. Повторные госпитализации отсутствовали, продолжена рекомендованная ранее терапия.

Обсуждение

Болезнь Ослера-Вебера-Рандю (НГТ) – наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся появлением множественных телеангиоэктазий на коже, слизистых и серозных оболочках, наличием артериовенозных мальформаций, шунтов и аневризм сосудов внутренних органов, преимущественно головного мозга, печени и легких [8]. Образование патологических сосудистых структур возможно на протяжении всей жизни больного. Клинические проявления зависят от локализации и размеров сосудистых аномалий.

Согласно имеющимся данным развитие ЛГ при НГТ происходит примерно в 15–20% случаев.

Механизм развития ЛГ на фоне болезни Ослера-Вебера-Рандю до конца неизвестен. Имеются сведения о возникновении как посткапиллярной, так и прекапиллярной ЛГ на фоне НГТ. Считается, что прекапиллярная ЛГ

близка по механизму развития к ИЛГ. В основе патогенеза посткапиллярной формы заболевания лежат артериовенозные мальформации и шунты в печени, которые выявляются, поразнымисточникам, у 32–78% пациентов [9]. Данные аномалии приводят к увеличению объема циркулирующей крови, повышению венозного возврата к сердцу (преднагрузки) и в конечном итоге служат причиной развития хронической сердечной недостаточности.

При болезни Ослера–Вебера–Рандю в большинстве случаев выявляются мутации генов, кодирующих рецепторы ENG в хромосоме 9 или рецепторы ALK1 в хромосоме 12 [10, 11]. Как говорилось выше, ENG и ALK1 входят в суперсемейство ТФР-β.

Для постановки диагноза в клинической практике используются критерии Curacao (1999 г.):

- спонтанные рецидивирующие носовые кровотечения;
- множественные телеангиоэктазии на коже, слизистых и серозных оболочках;
- артериовенозные мальформации, шунты и аневризмы сосудов внутренних органов, преимущественно головного мозга, печени и легких;
- семейный анамнез (наличие родственника 1-й линии родства с подтвержденным диагнозом НГТ) [12].

Считается, что клинически диагноз может быть подтвержден при наличии любых трех критериев; при выявлении двух критериев диагноз является возможным, при определении лишь одного критерия НГТ маловероятна.

В связи с редкостью заболевания и скрытым течением часто длительное время правильный диагноз пациентам не выставляется, хотя заподозрить заболевание возможно при тщательном сборе семейного анамнеза, оценке жалоб пациента и данных физикального осмотра.

Лечение пациентов с разными формами ЛГ при НГТ кардинально различается между собой. Согласно данным единичных наблюдений пациенты с прекапиллярной ЛГ на фоне НГТ клинически неотличимы от пациентов с ИЛГ. Учитывая отсутствие долгосрочных наблюдений пациентов с наследуемой ЛГ на фоне болезни Ослера–Вебера–Рандю, получающих ЛАГ-специфическую терапию, четкие рекомендации для лечения данной группы больных отсутствуют.

Всем пациентам с ЛГ на фоне НГТ назначается симптоматическая терапия (диуретическая терапия, лечение анемии, антиаритмические и гипотензивные препараты). Так как пациенты с ЛГ высокочувствительны даже к незначительному снижению уровня гемоглобина, необходим строгий контроль общего анализа крови.

Редкие публикации клинических случаев пациентов с прекапиллярной ЛГ на фоне НГТ показывают, что назначение ЛАГ-специфической терапии данной группе пациентов приводило к улучшению гемодинамических параметров и увеличению дистанции в тесте 6-минутной ходьбы [13]. В литературе описано несколько успешных наблюдений пациентов на терапии бозентаном. Однако при переносимости бозентана применение других групп препаратов при прекапиллярной ЛГ не описано.

При посткапиллярной ЛГ назначение ЛАГ-специфической терапии сопряжено с высоким риском осложнений в виде отека легких. Основой лечения таких пациентов является симптоматическая терапия. Хирургическое лечение пациентов с артериовенозными мальформациями и шунтами в печени, связанное с перевязкой или эмболизацией печеночной артерии, не рекомендуется в связи с высоким риском осложнений (в первую очередь кровотечений) и высокой смертностью [9].

Заключение

Вашему вниманию представлен редкий клинический случай больной с ЛГ на фоне болезни Ослера–Вебера–Рандю. Четкие рекомендации по лечению данной категории пациентов на сегодняшний день отсутствуют. Всем пациентам с НГТ рекомендован скрининг на наличие ЛГ. Выбор тактики лечения индивидуален и зависит от конкретного случая.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации и фотографий (16.08.2018).

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript and photos (08/16/2018).

Список сокращений

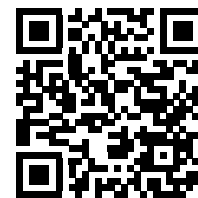
ВПС – врожденные пороки сердца
ДЗЛА – давление заклинивания в легочной артерии
ДЛА – давление в легочной артерии
ИЛГ – идиопатическая легочная гипертензия
ЛА – легочная артерия
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
ЛГ – легочная гипертензия
ЛСС – легочное сосудистое сопротивление

НГТ – наследственная геморрагическая телеангиоэктазия
ПЖ – правый желудочек
ПП – правое предсердие
СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани
ТФР-β – трансформирующий фактор роста β
BMP2 (bone morphogenetic protein receptor-2) – рецепторы 2-го типа белка костного морфогенеза
BNP (Brain Natriuretic Peptide) – мозговой натрийуретический пептид

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мартынюк Т.В. Клиническая классификация легочной гипертензии. В кн.: Легочная гипертензия. Под ред. И.Е. Чазовой, Т.В. Мартынюк. М.: Практика, 2015; с. 29-55 [Martynyuk TV. Klinicheskaya klassifikatsiya legochnoi gipertenzii. V kn.: Legochnaya gipertenziya. Pod red. I.E. Chazovoi, TV Martynyuk. Moscow: Praktika, 2015; p. 29-55 (in Russian)].
2. Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия: диагностика и лечение. М.: Медицинское информационное агентство, 2018 [Martynyuk TV. Legochnaya gipertenziya: diagnostika i lechenie. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2018 (in Russian)].
3. Чазова И.Е., Архипова О.А., Валиева З.С., и др. Легочная гипертензия в России: первые результаты национального регистра. *Терапевтический архив*. 2014;86(9):56-64 [Chazova IE, Arkhipova OA, Valieva ZS, et al. Pulmonary hypertension in Russia: The first results of the national register. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2014;86(9):56-64 (in Russian)].
4. Чазова И.Е., Архипова О.А., Мартынюк Т.В. Легочная артериальная гипертензия в России: анализ шестилетнего наблюдения по данным Национального регистра. *Терапевтический архив*. 2019;91(1):24-32 [Chazova IE, Arkhipova OA, Martynyuk TV. Pulmonary arterial hypertension in Russia: six-year observation analysis of the National Registry. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(1):24-32 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.01.000024
5. Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Вклад Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова в изучение проблемы легочной гипертензии. *Кардиологический вестник*. 2018;2:4-14 [Martynyuk TV, Chazova IYe. Contribution of the Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov in the studying the problem of pulmonary hypertension. *Kardiologicheskii vestnik*. 2018;2:4-14 (in Russian)]. DOI:10.17116/Cardiobulletin20181324
6. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2015;46(4):903-75. DOI:10.1183/13993003.01032-2015
7. Frydman N, Steffann J, Girerd B, et al. Pre-implantation genetic diagnosis in pulmonary arterial hypertension due to BMPR2 mutation. *Eur Respir J*. 2012;39(6):1534-5. DOI:10.1183/09031936.00185011
8. Соколова Л.В., Мизерницкий Ю.Л., Полищук Л.А., и др. Болезнь Ослера-Рандю-Вебера. *Трудный пациент*. 2008;6(9):22-4 [Sokolova LV, Mizernitskii YuL, Polishchuk LA, et al. Bolezn' Oslera-Randyu-Webera. *Trudnyi patsient*. 2008;6(9):22-4 (in Russian)].
9. Vorselaars VM, Velthuis S, Snijder RJ, et al. Pulmonary hypertension in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *World J Cardiol*. 2015;7(5):230-7. DOI:10.4330/wjc.v7.i5.230
10. Cogan JD, Pauciulo MW, Batchman AP, et al. High frequency of BMPR2 exonic deletions/duplications in familial pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:590-8. DOI:10.1164/rccm.200602-165OC
11. Harrison RE, Flanagan JA, Sankelo M, et al. Molecular and functional analysis identifies ALK-1 as the predominant cause of pulmonary hypertension related to hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet*. 2003;40:865-71. DOI:10.1136/jmg.40.12.865
12. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet*. 2011;48:73-87. DOI:10.1136/jmg.2009.069013
13. Raimondi A, Blanco I, Pomares X, Barberà JA. Hipertensión arterial pulmonar en un paciente con telangiectasia hemorrágica hereditaria. *Arch Bronconeumol*. 2013;49:119-21. DOI:10.1016/j.arbres.2012.04.021

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Острый дебют хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии: клиническое наблюдение

Н.А. Супонева, Д.А. Гришина[✉], Ю.В. Рябинкина, А.С. Арестова, Е.А. Мельник, Т.А. Тумилович

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Аннотация

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) – гетерогенная по течению и клиническим проявлениям хроническая дисиммунная нейропатия, относящаяся к категории курабельных. Многообразие клинических форм и особенности ее течения в ряде случаев обуславливают трудности в своевременной диагностике и инициации патогенетической терапии. В 1/4 случаев ХВДП дебютирует остро, имитируя при этом синдром Гийена–Барре. Крайне важно как можно раньше уточнить диагноз, поскольку терапевтическая тактика и прогноз данных заболеваний различаются. В настоящей статье мы представляем клинический случай острого дебюта ХВДП с подробным разбором дифференциальной диагностики между острой и хронической иммуноопосредованной нейропатией.

Ключевые слова: хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, острый дебют, синдром Гийена–Барре, острая моторная аксональная нейропатия, синдром острого вялого тетрапареза, высокодозная внутривенная иммунотерапия, плазмаферез, глюкокортикостероидная терапия

Для цитирования: Супонева Н.А., Гришина Д.А., Рябинкина Ю.В., Арестова А.С., Мельник Е.А., Тумилович Т.А. Острый дебют хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии: клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2022;94(4):544–551. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201457

CASE REPORT

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with an acute onset. Clinical case

Natalia A. Suponeva, Daria A. Grishina[✉], Yulia V. Ryabinkina, Alina S. Arestova, Evgeniya A. Melnik, Taisiya A. Tumilovich

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) is a heterogeneous treatable dysimmune neuropathy. The variety of clinical forms and course of the disease can be challenging for proper diagnosis and early treatment. In a quarter of cases CIDP starts acutely, mimicking Guillain–Barré syndrome. The early diagnosis is especially important regarding differences in treatment and prognosis of these conditions. In this article, we present a clinical case of acute onset CIDP with a detailed analysis of the differential diagnosis between acute and chronic immune-mediated neuropathies.

Keywords: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, acute onset, Guillain–Barré syndrome, acute flaccid tetraparesis, high-dose intravenous immunotherapy, plasmapheresis, glucocorticosteroid therapy

For citation: Suponeva NA, Grishina DA, Ryabinkina YuV, Arestova AS, Melnik EA, Tumilovich TA. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with an acute onset. Clinical case. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(4):544–551. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201457

Введение

Ввиду схожести клинических проявлений и результатов параклинических исследований для неврологов и врачей других специальностей остается актуальным вопрос дифференциальной диагностики синдрома Гийена–Барре (СГБ) и хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии с острым началом (оХВДП) [1, 2]. Особенно это актуально в остром (до 2 мес от дебюта симптома-

тики) периоде, когда возникает необходимость принимать решение о возможности назначения глюкокортикостероидов (ГКС), эффективных при хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (ХВДП) и противопоказанных при СГБ.

Согласно данным литературы острый дебют ХВДП отмечается в 16% всех случаев заболевания [1, 3]. В свою очередь показано, что у каждого 4-го пациента с СГБ может

Информация об авторах / Information about the authors

✉Гришина Дарья Александровна – канд. мед. наук, рук. Центра заболеваний периферической нервной системы. Тел.: +7(903)595-67-25; e-mail: dgrishina82@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7924-3405

Супонева Наталья Александровна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. отд-ния нейрореабилитации и физиотерапии. ORCID: 0000-0003-3956-6362

Рябинкина Юлия Валерьевна – д-р мед. наук, рук. отд-ния анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии. ORCID: 0000-0001-8576-9983

Арестова Алина Сафоновна – врач-невролог. ORCID: 0000-0002-9890-3552

Мельник Евгения Александровна – врач-невролог. ORCID: 0000-0001-5436-836X

Тумилович Таисия Александровна – врач-невролог, аспирант. ORCID: 0000-0002-9538-9690

✉Daria A. Grishina. E-mail: dgrishina82@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7924-3405

Natalia A. Suponeva. ORCID: 0000-0003-3956-6362

Yulia V. Ryabinkina. ORCID: 0000-0001-8576-9983

Alina S. Arestova. ORCID: 0000-0002-9890-3552

Evgeniya A. Melnik. ORCID: 0000-0001-5436-836X

Taisiya A. Tumilovich. ORCID: 0000-0002-9538-9690

наблюдаться волнообразное течение заболевания с одним и более ухудшением сразу после улучшения или стабилизации на фоне патогенетической терапии (от англ. treatment-related fluctuations). В настоящее время основными дифференциально-диагностическими критериями между этими двумя схожими по развитию и клинко-параклиническим данным дизиммунными полинейропатиями являются: продолжительность периода прогрессирования симптоматики (рубежом принято считать 8 нед) и/или число «волн» ухудшений (3 и более свидетельствуют в пользу ХВДП) [1, 4, 5]. Тем не менее остается нерешенным вопрос более ранней диагностики ХВДП при остром развитии симптоматики (в период до 8 нед от начала заболевания).

Принято считать, что дифференциальную диагностику в случае острого начала ХВДП проводят исключительно с острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатией (ОВДП) – наиболее часто диагностируемой формой СГБ, учитывая единую мишень аутоиммунной атаки – экстракционный компактный миелин, а также одинаковый характер поражения периферических нервов по данным нейрофизиологического обследования. Напротив, при аксональных формах СГБ, при которых первично поражается аксональный стержень нервных волокон, как правило, не ожидается трансформации патологического процесса в ХВДП, и дифференциальная диагностика в этих случаях не проводится.

Представляем редкий клинический случай пациентки с острым дебютом ХВДП, которой в начале болезни был поставлен диагноз «острая моторная аксональная нейропатия (ОМАН) с блоками проведения (БП)».

Клинический случай

У пациентки А., возраст 23 года, без сопутствующей соматической патологии, предшествующих инфекционных и токсических триггерных факторов в течение нескольких дней нарастающая слабость в ногах, сопровождающаяся болью в икроножных мышцах. На 10-й день заболевания присоединилась слабость в левой руке, в связи с чем пациентка обратилась за медицинской помощью и была госпитализирована в лечебное учреждение по месту жительства.

На момент госпитализации в неврологическом статусе выявлялся вялый асимметричный трипарез с большим вовлечением нижних конечностей, диффузная гипотония мышц и арефлексия. Менингеальных знаков, поражения черепных нервов, координаторных и чувствительных нарушений, патологических знаков не отмечено. Функции тазовых органов контролировала.

При обследовании:

- клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, анализы крови на ВИЧ, сифилис, гепатиты В и С, электролиты крови – без отклонений;
- при исследовании спинномозговой жидкости зафиксировано двукратное повышение концентрации белка – до 0,75 г/л (норма <0,3);
- при проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга, шейного, грудного и пояснично-крестцового отделов позвоночника – без патологии;
- при электронейромиографии (ЭНМГ) на 14-й день от начала заболевания признаков нарушения проведения по дистальным отделам периферических нервов верхних и нижних конечностей не обнаружено (стимуляция проксимальных отделов двигательных нервов верхних конечностей не проводилась). При игольчатой электромиографии дистальных мышц денервацион-

ный процесс не регистрировался, морфофункциональной перестройки потенциалов двигательных единиц не выявлено. В динамике при ЭНМГ-исследовании нервов на всем протяжении зарегистрированы БП по моторным волокнам нервов рук в точках Эрба; патологии со стороны чувствительных нервных волокон не зарегистрировано.

На основании клинко-анамнестических данных и результатов параклинических методов обследования установлен диагноз «синдром Гийена–Барре (G61.0)» (полное соответствие Брайтонским критериям) [6]. Учитывая данные ЭНМГ, определена форма заболевания: ОМАН с БП.

По месту жительства проведена патогенетическая терапия: малообъемный плазмаферез (суммарное удаление плазмы составило 100 мл на 1 кг массы тела), по завершении – высокодозная внутривенная иммунотерапия (суммарная доза – 2 г на 1 кг массы тела). Патогенетическая терапия оказалась неэффективной – отмечено прогрессирование симптоматики в виде нарастания степени выраженности вялого трипареза, вовлечения мышц правой руки, дыхательной и бульбарной мускулатуры, присоединения автономных нарушений (гипергидроз, тахикардия, артериальная гипертензия).

На 6-й неделе от начала заболевания ввиду прогрессирования симптомов и неэффективности проведенного лечения пациентка была переведена в отделение анестезиологии и реанимации ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва), где было принято решение о проведении повторного курса высокодозной внутривенной иммунотерапии в суммарной дозе 2 г/кг.

В неврологическом статусе на момент поступления: сознание ясное, менингеальных знаков нет. Со стороны черепных нервов: глазодвигательных нарушений нет, мимическая мускулатура интактна, дисфагия, глоточный рефлекс снижен, речь не нарушена. Слабость мышц-сгибателей шеи (не может оторвать голову от подушки). Вялый грубый тетрапарез (по шкале оценки мышечной силы Medical Research Council Weakness Scale – MRC): в мышцах плечевого пояса и проксимальных отделах руках – до 2 баллов, в кистях – 3 балла (хуже слева), в мышцах туловища – 3 балла (не может сидеть), мышцах тазового пояса и проксимальных отделах ног – 0,5 балла, в сгибателях и разгибателях стоп и пальцев – 0 баллов. Снижен кашлевой толчок. Сухожильные рефлексы с дву- и трехглавой мышц плеча резко снижены; карпорадиальный, коленный и ахиллов рефлекс не вызывались с двух сторон. Четких нарушений поверхностной и глубокой чувствительности не зарегистрировано. Степень инвалидизации по GBS Disability Score составила 4, по модифицированной шкале Рэнкина – 5, по INCAT (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment) – 9 баллов. Жизненная емкость легких (ЖЕЛ) – 32% от должного объема (норма >80).

Лабораторное обследование (клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, антитела к ганглиозидам периферических нервов, количественный анализ мочи на порфиблиногены) – без отклонений.

ЭНМГ периферических нервов (7-я неделя заболевания, табл. 1): регистрируются блоки проведения возбуждения по двигательным нервам рук и ног в местах, не типичных для невралной компрессии, чувствительные нервы рук и ног интактны, в дистальных мышцах ног – текущий денервационный процесс.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) периферических нервов (7-я неделя заболевания): по шкале BUS (Bochum

Таблица 1. Динамика параметров ЭНМГ-исследования пациентки А

Table 1. Dynamics of electroneuromyography parameters of patient A

ЭНМГ-параметры	Период проведения ЭНМГ, нед от дебюта заболевания					
	7-я (конец повторного курса ВВИГ)	8-я	9-я	10-я	12-я (смена терапевтической тактики)	17-я
<i>Моторные волокна п. medianus dex. (m. APB)</i>						
Латентность дистального М-ответа, мс ($N < 3,5$)	3,06	2,98	2,93	2,5	2,65	3,12
Амплитуда дистального М-ответа, мВ ($N > 5$)	9,5	8,9	8,5	8,2	5,5	6,5
Длительность дистального М-ответа, мс	5,7	5,3	5,9	6,8	7,0	6,5
БП, предплечье, % ($N < 30$)	12,6	29,2	43,5	45,1	60,0	56,9
БП, плечо, % ($N < 30$)	10,8	12,7	16,7	15,6	14,1	25,0
БП, точка Эрба, % ($N < 30$)	56,8	87,8	88,5	88,2	63,0	67,6
Длительность М-ответа во 2-й точке стимуляции, мс	6,1	6,6	7,7	8,9	8,8	10,1
Длительность М-ответа в 3-й точке стимуляции, мс	6,4	7,1	8,4	8,9	8,9	9,8
Длительность М-ответа в точке Эрба, мс	8,4	10,6	11,6	11,4	14,9	15,1
СРВм, предплечье, м/с ($N > 50$)	57,1	62,7	54,8	52,3	47,6	45,6
СРВм, плечо, м/с ($N > 50$)	76,9	65,4	52,1	57,1	63,4	45,2
СРВм проксимально, м/с ($N > 50$)	56,0	71,9	52,5	45,5	51,0	52,3
<i>Моторные волокна п. ulnaris dex. (m. ADM)</i>						
Латентность дистального М-ответа, мс ($N < 3,0$)	2,56	2,61	2,49	2,90	2,92	3,2
Амплитуда дистального М-ответа, мВ ($N > 6,0$)	6,6	5,3	5,1	4,7	2,4	3,5
Длительность дистального М-ответа, мс	5,8	6,0	6,3	7,4	7,9	8,0
БП, предплечье, % ($N < 30$)	56,1	71,5	72,2	83,4	71,3	63,7
БП, локоть, % ($N < 30$)	20,7	9,9	26,1	39,7	49,3	30,7
БП, плечо, % ($N < 30$)	13,9	13,2	9,5	6,4	5,1	4,3
БП, точка Эрба, % ($N < 30$)	13,6	35,2	47,4	59,1	50,6	48,9
Длительность М-ответа во 2-й точке стимуляции, мс	7,7	7,9	8,6	12,6	11,9	11,4
Длительность М-ответа в 3-й точке стимуляции, мс	8,1	8,3	9,5	16,0	13,6	11,2
Длительность М-ответа в 4-й точке стимуляции, мс	8,3	8,5	9,4	17,3	13,1	11,3
Длительность М-ответа в точке Эрба, мс	9,4	13,5	18,2	20,7	16,5	17,9
СРВм, предплечье, м/с ($N > 50$)	51,5	52,1	57,3	53,3	39,5	34,7
СРВм, локоть, м/с ($N > 50$)	56,8	63,7	54,6	56,7	63,2	33,0
СРВм, плечо, м/с ($N > 50$)	62,8	84,9	56,1	52,6	37,8	40,7
СРВм проксимально, м/с ($N > 50$)	76,7	64,2	58,1	52,4	35,7	36,2

Ultrasound Score) – 1 балл (норма 0; ≥ 2 баллов соответствует ХВДП) [7], по протоколу UPSS (Ultrasound Pattern Sum Score) – 4 балла (норма 0; ≥ 9 баллов соответствует ХВДП) [8].

На основании клинко-анамнестических и инструментальных данных диагноз «ОМАН с БП» (G61.0) был подтвержден. По окончании повторного курса внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) отмечена неоднозначная динамика: замедленное снижение показателей ЖЕЛ с 32 до 22% от должных значений без клинко-лабораторных признаков дыхательной недостаточности при отсутствии прогрессирования неврологического дефицита (рис. 1). Проводились симптоматическая терапия и реабилитационное лечение, состояние оставалось стабильно тяжелым на протяжении 2 нед.

При повторных нейрофизиологических исследованиях периферических нервов, которые выполнялись с крат-

ностью 1 раз в 1–2 нед (см. табл. 1) отмечено увеличение степени моторных БП, распространение их на дистальные отделы нервов, появление и нарастание признаков демиелинизирующего поражения (увеличение дистальной латентности и длительности М-ответов с мышц кистей и стоп, снижение скорости проведения возбуждения по моторным волокнам), а также признаков поражения чувствительных нервов. При проведении динамических ЭНМГ-исследований констатирована трансформация нейрофизиологической картины: если в начале заболевания результаты соответствовали нейрофизиологическим критериям ОМАН с БП, то в дальнейшем регистрировались признаки генерализованного диффузного первично демиелинизирующего сенсомоторного неврального уровня поражения.

При сонографическом исследовании периферических нервов в динамике по протоколу UPSS суммарный балл

Таблица 1. Динамика параметров ЭНМГ-исследования пациентки А (Окончание)**Table 1. Dynamics of electroneuromyography parameters of patient A (End)**

<i>Моторные волокна n. peroneus prof. dex. (m. EDB)</i>						
Латентность дистального М-ответа, мс ($N < 4,0$)	4,10	3,55	4,09	4,08	5,13	–
Амплитуда дистального М-ответа, мВ ($N > 3,5$)	4,8	3,6	3,6	2,0	0,76	Abs.
Длительность дистального М-ответа, мс	9,1	8,1	9,8	10,7	13,1	–
БП, голень, % ($N < 50$)	69,6	90,0	96,7	97,3	100	–
БП, колено, % ($N < 50$)	26,7	25,0	–	35,2	–	–
Длительность М-ответа во 2-й точке стимуляции, мс	11,4	11,1	15,2	17,8	Abs.	–
Длительность М-ответа в 3-й точке стимуляции, мс	12,4	10,3	16,4	18,8	Abs.	–
СРВм, голень, м/с ($N > 40$)	40,8	41,5	41,9	34,0	–	–
СРВм, колено, м/с ($N > 40$)	40,9	42,9	45,0	27,5	–	–
<i>Моторные волокна n. tibialis dex. (m. AH)</i>						
Латентность дистального М-ответа, мс ($N < 4,0$)	4,94	4,29	3,10	4,20	7,31	7,24
Амплитуда дистального М-ответа, мВ ($N > 4,0$)	11,2	10,7	7,6	3,8	0,69	0,22
Длительность дистального М-ответа, мс	8,4	7,2	8,9	7,1	9,6	12,4
БП, голень, % ($N < 60$)	75,9	82,0	87,0	92,6	90,0	100
Длительность М-ответа во 2-й точке стимуляции, мс	11,5	9,3	12,7	16,5	14,8	Abs.
СРВм, голень, м/с ($N > 40$)	48,6	42,1	41,4	47,8	36,0	–
<i>Сенсорные волокна n. medianus dex.</i>						
Латентность сенсорного потенциала, мс ($N < 3,0$)	2,13	2,17	2,28	2,31	2,04	3,03
Амплитуда сенсорного потенциала, мкВ ($N > 15$)	22,5	21,4	15,5*	14,0	9,1	10,7
СРВс, кисть, м/с ($N > 50$)	75,1	57,6	54,8	60,6	68,6	44,6
<i>Сенсорные волокна N. ulnaris dex.</i>						
Латентность сенсорного потенциала, мс ($N < 3,0$)	1,75	1,83	1,90	2,21	2,3	2,48
Амплитуда сенсорного потенциала, мкВ ($N > 15$)	24,5	20,1	12,2	11,8	10,5	9,6
СРВс кисть, м/с ($N > 50$)	62,9	62,3	63,2	58,8	52,1	48,4
<i>Сенсорные волокна N. suralis dex.</i>						
Латентность сенсорного потенциала, мс ($N < 4,0$)	3,33	2,7	2,65	2,83	–	–
Амплитуда сенсорного потенциала, мкВ ($N > 6,0$)	9,0	8,4	8,2*	2,5	Abs.	Abs.
СРВс, голень, м/с ($N > 40$)	48,0	46,3	47,2	49,5	–	–

*Поддерживающий критерий ХВДП; СРВм – скорость распространения возбуждения по моторным волокнам, СРВс – скорость распространения возбуждения по сенсорным волокнам.

увеличился с 4 до 5, по протоколу BUS – с 1 до 2 (суммарный балл ≥ 2 по шкале BUS свидетельствует в пользу ХВДП).

Учитывая прогрессирование симптоматики в течение более 4 нед (вплоть до 9-й недели болезни), а также данные динамического нейрофизиологического и сонографического исследований периферических нервов, на 11-й неделе заболевания диагноз был пересмотрен в пользу оХВДП (G61.8), в связи с чем принято решение о проведении лечения ГКС по схеме: пульс-терапия по 1 г ежедневно №5 с последующим переходом на пероральный прием из расчета 1 мг на 1 кг массы тела ежедневно. На фоне пульс-терапии метилпреднизолоном, уже после введения 2 г препарата, была зафиксирована положительная динамика в виде нарастания силы в мышцах шеи, плечевого пояса, субъективного облегчения дыхания. Объективно ЖЕЛ увеличилась с 22 до 45% от должного. По окончании пульс-терапии ГКС вырос объем движений в проксимальных группах мышц рук, стало возможным сгибание в локтевых суставах при разгрузке, увеличился объем движений в пальцах рук; в ногах сохранялась дис-

тальная плегия с незначительным увеличением мышечной силы в проксимальных отделах.

На 17-й неделе от начала болезни при ЭНМГ-исследовании регистрировались нейрофизиологические признаки грубого генерализованного сенсомоторного невралгического поражения первично демиелинизирующего характера, убедительно соответствующего электродиагностическим критериям ХВДП (EAN/PNS, 2021 г.) [1].

При выписке, на 18-й неделе болезни, на фоне приема ГКС внутрь пациентка могла самостоятельно стоять с двусторонней опорой. Степень инвалидизации по GBS Disability Score составила 3, по модифицированной шкале Рэнкина – 4, по INCAT в руках – 2, в ногах – 5 баллов. Рекомендовано продолжить восстановительное лечение в условиях специализированного реабилитационного центра.

В течение года после выписки осуществлялось медленное снижение дозы ГКС, упорное восстановительное лечение. Через год от начала заболевания пациентка не имеет никаких ограничений в повседневной жизни, считает себя здоровой.

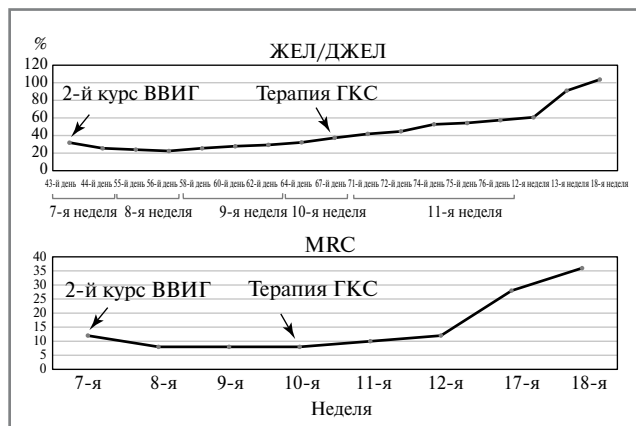


Рис. 1. Динамика показателей ЖЕЛ/ДЖЕЛ и баллов по шкале оценки мышечной силы MRC на протяжении всего периода заболевания.

Fig. 1. Evolution of vital capacity/predicted vital capacity and MRC sum score throughout the disease course.

Обсуждение

Описанный клинический случай представляет особый интерес ввиду нетипичного дебюта ХВДП по типу ОМАН с БП. Именно эта форма СГБ была установлена в дебюте болезни на основании повторных ЭНМГ-исследований, при которых регистрировались достоверные моторные БП по длинным нервам конечностей в нетипичных для невралной компрессии местах (предплечье, надключичные ямки, голень), отсутствовали признаки диффузной демиелинизации моторных нервных волокон (нормальные величины латентностей, длительностей моторных ответов и скорости распространения возбуждения – СРВ, правильная форма моторных ответов) и поражения чувствительных нервов, регистрировалась денервационная активность мышечных волокон [9, 10].

Заподозрить ХВДП в дебюте болезни не представлялось возможным, поскольку клиничко-анамнестические и параклинические данные согласовывались с Брайтонскими критериями СГБ [6], и первичная тактика ведения пациентки соответствовала схеме терапии данного заболевания (курс плазмафереза, внутривенная высокодозная иммунотерапия).

В основу современных дифференциально-диагностических критериев СГБ и оХВДП (табл. 2) положен принцип динамического наблюдения за течением болезни при отсутствии достоверных различий по данным клинических и инструментальных обследований [11]. Зарубежными коллегами предприняты попытки поиска иных дифференциальных черт. Показано, что для клинической картины пациентов с оХВДП, в отличие от СГБ (без уточнения формы болезни), характерно более выраженное нарушение проприоцептивной чувствительности и сенситивной атаксии; в свою очередь, болевой синдром, бульбарные нарушения, поражение черепных нервов и дыхательной мускулатуры встречаются гораздо реже [4, 12, 13]. Однако в представленном нами случае в дебюте заболевания нарушений поверхностной и глубокой чувствительности не отмечалось, что характерно для ОМАН с изолированным поражением аксонов моторных волокон нервов. Также коллегами отмечены различия в ответе на терапию: пациентам с оХВДП намного чаще требовалось проведение повторных курсов патогенетической терапии и/или использования нескольких видов лечения 1-й линии [4]. Именно такая особенность наблюдалась и в представленном нами случае. В то же время факт резистентности к

Таблица 2. Дифференциальная диагностика СГБ с оХВДП [11]

Table 2. Differential diagnosis of Guillain-Barré syndrome with acute onset chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy [11]

Дифференциальный признак	СГБ	оХВДП
<i>Динамика неврологических нарушений</i>		
Нарастание неврологического дефицита, нед	<8 (чаще пациент может назвать точную дату начала болезни)	>8
Число эпизодов ухудшения, несмотря на проводимое лечение	≤2	≥3
<i>Клинические особенности полиневропатии</i>		
Вовлечение дыхательной мускулатуры с необходимостью проведения искусственной вентиляции легких	+	–*
Нарушения чувствительности	+	++
Вегетативные нарушения	+	–
Нейропатический болевой синдром	+	–
Вовлечение черепных нервов	+	–*
<i>Нейрофизиологические нарушения</i>		
ЭНМГ/иЭМГ	Нет доказанных убедительных различий	
УЗИ периферических нервов (в острый период – первые 2–4 нед)		
Шкала BUS, число баллов	≤1	≥2 (80% чувствительность, 100% специфичность)

*Описаны редкие клинические случаи; иЭМГ – игольчатая электромиография.

патогенетической терапии не является необычным для аксональных форм СГБ и регистрируется у каждого 4-го пациента с ОМАН и острой моторно-сенсорной аксональной невропатией [14]. Именно поэтому клиническая картина, данные первичного нейрофизиологического обследования и ответ на терапию не вызвали сомнения в диагнозе «ОМАН с БП». Однако динамика болезни оказалась нетипичной для СГБ: симптоматика прогрессировала вплоть до 9 нед, отмечалась яркая клиничко-параклиническая диссоциация – стабилизация неврологических нарушений при ухудшающейся нейрофизиологической картине. Только к 11-й неделе заболевания было получено соответствие нейрофизиологическим критериям ХВДП (EAN/PNS, 2021 г.) [1], что позволило пересмотреть диагноз и сменить терапевтический вектор. На фоне терапии ГКС состояние пациентки

после затяжного стабильно тяжелого состояния стало драматически улучшаться вплоть до практически полного выздоровления. Яркая положительная динамика в ответ на лечение ГКС также является подтверждением диагноза ХВДП, учитывая тот факт, что эффективность ГКС при СГБ не доказана в контролируемых исследованиях [2, 15].

По данным литературы, достоверных различий в результатах нейрофизиологического обследования в дебюте заболевания у пациентов с СГБ и оХВДП не выявлялось [12], т.е. зарубежными коллегами рассматривались случаи дифференциального диагноза ОВДП и оХВДП, имеющих схожий демиелинизирующий первичный характер невралного поражения. При оценке динамики нейрофизиологических изменений у подавляющего большинства пациентов с ОВДП через 26–35 нед наблюдалось постепенное восстановление проводящей функции периферических нервов [16], в то время как при оХВДП демиелинизирующие изменения сохранялись в динамике и даже нарастали [12]. В представленном нами клиническом случае за относительно короткий срок динамическое нейрофизиологическое обследование продемонстрировало трансформацию картины: с изолированного поражения моторных волокон с БП вне зон туннелей до генерализованного сенсомоторного невралного поражения с признаками первичного демиелинизирующего процесса.

В последние 10 лет в диагностике дизиммунных нейропатий приобретает популярность УЗИ периферических нервов [17]. Так, в 2014 г. А. Kerasnoudis и соавт. разработали протокол BUS, который позволяет дифференцировать оХВДП и ОВДП. При проведении исследования до 4,5 нед от дебюта болезни на группе пациентов из 10 человек чувствительность и специфичность протокола составили 83,3 и 100% соответственно; на группе из 45 человек (у всех пациентов исследование проведено до 7-й недели от дебюта) чувствительность протокола составила 88,4%, специфичность – 84,2% [7, 18]. В 2015 г. А. Grimm и соавт. предложили протокол UPSS, который позволяет диагностировать ХВДП среди пациентов с острым или подострым дебютом с чувствительностью 78,5% и специфичностью 97,3% (средняя длительность заболевания на момент проведения исследования в группе ХВДП составила 3 мес, в группе СГБ – 0,5 мес) [8]. При проведении УЗИ нервов по протоколу UPSS до 5 нед от дебюта на выборке из 62 человек с чувствительностью 87,8% и специфичностью 85,3% совокупность увеличения площадь поперечного сечения (ППС) блуждающего нерва и диаметра C5-, C6-корешков и нормальным ППС икроножного нерва свидетельствовала в пользу диагноза СГБ. При этом увеличение ППС икроножного нерва и нервов конечностей было более характерным для группы ХВДП [19]. В представленном нами клиническом случае УЗИ периферических нервов на 7-й неделе от дебюта заболевания не оказало необходимой помощи, так как не продемонстрировалостораживающих, характерных для ХВДП, изменений. Только динамическое сонографическое исследование (лишь после 10-й недели с момента дебюта) позволило выявить увеличение суммарного балла по шкалам, что наряду с общей картиной позволило пересмотреть диагноз, но не ранее 8 нед от начала заболевания. Таким образом, по данным УЗИ нервов ускорить диагностику оХВДП возможности не представилось.

Остается открытым вопрос о триггерах и патофизиологии развития патологического процесса при ХВДП в случае ОМАН-подобного дебюта, генезе проксимальных моторных БП в этих случаях. Известно, что патологический процесс при дизиммунных нейропатиях с нарушением гемато-неврального барьера первично развивается на уровне

проксимальных отделов периферических нервов (корешки, спинальные нервы) с последующим распространением на дистальные участки. Этот факт подтверждается наличием на ранних этапах ОВДП самых первых нейрофизиологических изменений – паттерна сохранности икроножного нерва (от англ. *sural sparing pattern*), увеличения латентностей поздних нейрографических волн (F- и H-волн). Соответственно, регистрация моторных БП в проксимальных отделах в дебюте оХВДП также может быть нейрофизиологическим отражением этого процесса [20]. Однако уже к 7-й неделе болезни, несмотря на проводимую патогенетическую терапию, БП у нашей пациентки регистрировались и на дистальных участках (предплечья и голени), в связи с чем можно предположить участие в патогенезе антител к ганглиозидам нодальных зон нервных волокон [21]. На 9-й неделе от начала заболевания по данным ЭНМГ были отмечены признаки поражения сенсорных волокон нервов рук, сформировался *sural sparing pattern*, который входит в нейрофизиологические критерии ХВДП (EAN/PNS, 2021 г.). В течение последующих 2 нед было отмечено увеличение длительностей М-ответов, деформация их формы (дисперсия), замедление СРВ по моторным волокнам, равномерное поражение чувствительных нервов конечностей (см. табл. 1). Таким образом, именно динамика нейрофизиологических параметров позволила с уверенностью пересмотреть диагноз в представленном нами случае.

В литературе имеется единственная публикация отечественных авторов с анализом 7 случаев острого дебюта ХВДП с подобным развитием и нейрофизиологической картиной [5]. На основании представленных историй болезни авторами предположено несколькостораживающих признаков, свидетельствующих в пользу оХВДП: женский пол; первичное распределение мышечной слабости в проксимальных отделах конечностей; отсутствие грубых расстройств чувствительности в дебюте заболевания; наличие проксимальных моторных блоков проведения, а также регистрация потенциалов денервации мышечных волокон в первые 2 нед от появления неврологических симптомов. Перечисленные критерии были замечены и в нашем случае с той лишь разницей, что мышечная слабость была диффузной, с равномерным вовлечением проксимальных и дистальных отделов при отчетливой ее асимметрии (в дебюте – трипарез). Интересен также клинический случай эффективности ГКС-терапии при аксональной форме СГБ, опубликованный коллегами из Саудовской Аравии [22]. Представленная совокупность данных, ответ на терапию ГКС позволяют также думать о том, что, возможно, имел место острый дебют ХВДП при первично диагностированной острой моторно-сенсорной аксональной невропатии.

Заключение

Ключевыми моментами в дифференциальной диагностике между СГБ и оХВДП остаются анамнез и динамика нарушений: прогрессирование симптомов более 8 нед или наличие трех «волн» ухудшения свидетельствуют в пользу оХВДП. Дополнительную важную информацию может дать динамическое, с кратностью не менее 1 нед, нейрофизиологическое и сонографическое исследование периферических нервов. При атипичном течении и рефрактерности к терапии как демиелинизирующей (ОВДП), так и аксональных форм СГБ (особенно в случае регистрации БП) следует быть осторожным в пользу оХВДП. Аргументированный пересмотр диагноза с СГБ на ХВДП и смена терапевтической тактики не являются врачебной ошибкой и позволяют достичь желаемого эффекта.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациентка подписала форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации 27.02.2020.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript 27/02/2020.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» №7-5/20 от 09.09.2020. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of (Research Center of Neurology No. 7-5/20, 09/09/2020). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Список сокращений

БП – блоки проведения
ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин
ГКС – глюкокортикостероиды
ДЖЕЛ – должная жизненная емкость легких
ЖЕЛ – жизненная емкость легких
иЭМГ – игольчатая электромиография
ОВДП – острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия
ОМАН – острая моторная аксональная нейропатия
охВДП – хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия с острым началом

ППС – площадь поперечного сечения
СГБ – синдром Гийена-Барре
СРВ – скорость распространения возбуждения
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХВДП – хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия
ЭНМГ – электронейромиография
BUS – Bochum Ultrasound Score
UPSS – Ultrasound Pattern Sum Score

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. *J Peripher Nerv Syst.* 2021;26(3):242-68. DOI:10.1111/jns.12455
- Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, et al. Diagnosis and management of Guillain-Barre syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol.* 2019;15:671-83. DOI:10.1038/s41582-019-0250-9
- Doneddu PE, Cocito D, Manganello F, et al. Atypical CIDP: diagnostic criteria, progression and treatment response. Data from the Italian CIDP Database. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry.* 2019;90(2):125-32. DOI:10.1136/jnnp-2018-318714
- Ruts L, Drenth J, Jacobs BC, et al. Distinguishing acute-onset CIDP from fluctuating Guillain-Barre syndrome: a prospective study. *Neurology.* 2010;74(21):1680-6. DOI:10.1212/WNL.0b013e3181e07d14
- Никитин С.С., Супонева Н.А., Пирадов М.А., и др. Синдром Гийена-Барре и хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия с острым началом: проблемы дифференциальной диагностики. *Клиническая неврология.* 2009;2:30-5 [Nikitin SS, Suponeva NA, Piradov MA, et al. Guillain-Barre syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with acute start: differential diagnosis problems. *Klinicheskaya nevrologiya.* 2009;2:30-5 (in Russian)].
- Fokke C, van den Berg B, Drenth J, et al. Diagnosis of Guillain-Barre syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain.* 2014;137(1):33-43. DOI:10.1093/brain/awt285
- Kerasnoudis A, Pitarokoli K, Behrendt V, et al. Nerve ultrasound score in distinguishing chronic from acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Clin Neurophysiol.* 2014;125:635-41. DOI:10.1016/j.clinph.2013.08.014
- Grimm A, Decard BF, Axer H, Fuhr P. The Ultrasound pattern sum score – UPSS. A new method to differentiate acute and subacute neuropathies using ultrasound of the peripheral nerves. *Clin Neurophysiol.* 2015;126(11):2216-25. DOI:10.1016/j.clinph.2015.01.011
- Uncini A, Kuwabara S. Electrodiagnostic criteria for Guillain-Barre syndrome: a critical revision and the need for an update. *Clin Neurophysiol.* 2012;123(8):1487-95. DOI:10.1016/j.clinph.2012.01.025
- Uncini A, Ippoliti L, Shahrizaila N, et al. Optimizing the electrodiagnostic accuracy in Guillain-Barre syndrome subtypes: criteria sets and sparse linear discriminant analysis. *Clin Neurophysiol.* 2017;128(7):1176-83. DOI:10.1016/j.clinph.2017.03.048
- Пирадов М.А., Супонева Н.А., Гришина Д.А. Полинейропатии: алгоритмы диагностики и лечения. М.: Горячая линия-Телеком, 2019 [Piradov MA, Suponeva NA, Grishina DA. Polineuropatii: algoritmy diagnostiki i lecheniia. Moscow: Goryachaya liniya-Telekom, 2019 (in Russian)].
- Dionne A, Nicolle MW, Hahn AF. Clinical and electrophysiological parameters distinguishing acute-onset chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy from acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 2010;41(2):202-7. DOI:10.1002/mus.21480
- Alessandro L, Rueda JMP, Wilken M, et al. Differences between acute-onset chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (A-CIDP) and acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP) in adult patients. *J Peripher Nerv Syst.* 2018;23:154-8. DOI:10.1111/jns.12266
- Супонева Н.А., Мочалова Е.Г., Гришина Д.А., Пирадов М.А. Особенности течения СГБ в России: анализ 186 случаев. *Нервно-мышечные болезни.* 2014;(1):37-46 [Suponeva NA, Mochalova EG, Grishina DA, Piradov MA. The specific features of Guillain-Barre

- syndrome in Russia: Analysis of 186 cases. *Neuromuscular Diseases*. 2014;(1):37-46 (in Russian)]. DOI:10.17650/2222-8721-2014-0-1-40-47
15. Hughes RAC, Brassington R, Gunn AA, van Doorn PA. Corticosteroids for Guillain-Barre syndrome. *Cochr Database Syst Rev*. 2016;10(10):CD001446. DOI:10.1002/14651858.CD001446.pub5
 16. Zivkovic SA, Peltier AC, Iacob T, Lacomis D. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and ventilatory failure: report of seven new cases and review of the literature. *Acta Neurol Scand*. 2011;124:59-63. DOI:10.1111/j.1600-0404.2010.01431.x
 17. Вуйцик Н.Б., Супонева Н.А., Чететкин А.О., и др. Ультразвуковая нейровизуализация при хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2014;8(3):9-13 [Vuytsik NV, Suponeva NA, Chechetkin AO, et al. Ultrasound neuroimaging in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2014;8(3):9-13 (in Russian)].
 18. Kerasnoudis A, Pitarokoili K, Behrendt V, et al. Bochum ultrasound score versus clinical and electrophysiological parameters in distinguishing acute-onset chronic from acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2015;51(6):846-52. DOI:10.1002/mus.24484
 19. Grimm A, Oertl H, Auffenberg E, et al. Differentiation Between Guillain-Barre Syndrome and Acute-Onset Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuritis – a Prospective Follow-up Study Using Ultrasound and Neurophysiological Measurements. *Neurotherapeutics*. 2019;16(3):838-47. DOI:10.1007/s13311-019-00716-5
 20. Berciano J, Sedano MJ, Pelayo-Negro AL, et al. Proximal nerve lesions in early Guillain-Barre syndrome: implications for pathogenesis and disease classification. *J Neurol*. 2017;264(2):221-36. DOI:10.1007/s00415-016-8204-2
 21. Fehmi J, Scherer SS, Willison HJ. Nodes, paranodes and neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(1):61-71. DOI:10.1136/jnnp-2016-315480
 22. AlMohammedi R, AlJohani S, Bakheet M. Pulse-steroid therapy in a 37-year-old man with acute motor and sensory axonal neuropathy: A case report. *Clin Case Rep*. 2019;7(3):506-8. DOI:10.1002/ccr3.2000

Статья поступила в редакцию/The article received: 11.04.2021



Роль магнитно-резонансной томографии сердца в определении прогноза больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Часть 2. Оценка прогноза заболевания

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 сохраняется тенденция к росту заболеваемости хронической сердечной недостаточностью после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпST). В настоящее время единственным эффективным методом лечения острого ИМпST, способным уменьшить размер ИМ, является реперфузионная терапия. Таким образом, крайне актуален поиск нового кардиопротективного лечения, способного повлиять на прогноз данной категории больных. Благодаря развитию методик магнитно-резонансной томографии сердца в последние годы были установлены новые характеристики ИМ, влияющие на развитие хронической сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти. На основании этих показателей возможно формирование новых групп риска неблагоприятного прогноза среди больных с ИМпST, также они могут служить мишенями для разработки новой кардиопротективной терапии, чему и посвящена вторая часть обзора.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, внезапная сердечная смерть, магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием, отек миокарда, размер инфаркта, гетерогенная зона, микрососудистая обструкция, интрамиокардиальное кровоизлияние

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 2. Оценка прогноза заболевания. Терапевтический архив. 2022;94(4):552–557. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201458

REVIEW

The role of cardiac magnetic resonance imaging in defining the prognosis of patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. Part 2. Assessment of the disease prognosis

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

Currently the incidence of congestive heart failure after ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) tends to increase. Reperfusion therapy is still the only effective method to reduce an infarct size. Therefore, there is a high unmet need of novel cardioprotective treatments that would improve outcomes in such patients. Recent advances in cardiovascular magnetic resonance (CMR) methods enabled the identification of certain new infarct characteristics associated with the development of heart failure and sudden cardiac death. These characteristics can help identify new groups of high risk patients and used as a targets for novel cardioprotective treatments. This part of the review summarizes novel CMR-based characteristics of myocardial infarction and their role in the prognostic stratification of STEMI patients.

Keywords: ST-segment elevation myocardial infarction, sudden cardiac death, cardiovascular magnetic resonance, myocardial edema, infarct size, myocardial heterogeneity, microvascular obstruction, intramyocardial hemorrhage

For citation: Terenicheva MA, Stukalova OV, Shakhnovich RM, Ternovoy SK. The role of cardiac magnetic resonance imaging in defining the prognosis of patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. Part 2. Assessment of the disease prognosis. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(4):552–557. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201458

Информация об авторах / Information about the authors

Тереничева Мария Алексеевна – аспирант 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 – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. томографии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0001-8377-2388

Шахнович Роман Михайлович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. неотложной кардиологии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0003-3248-0224

Терновой Сергей Константинович – акад. РАН, д-р мед. наук, 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). ORCID: 0000-0003-4374-1063

Mariya A. Terenicheva. E-mail: starcad@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6064-4663

Olga V. Stukalova. ORCID: 0000-0001-8377-2388

Roman M. Shakhnovich. ORCID: 0000-0003-3248-0224

Sergey K. Ternovoy. ORCID: 0000-0003-4374-1063

Введение

Изменение стратегии лечения острого инфаркта миокарда (ОИМ) привело к значительному улучшению результатов лечения этого заболевания. Несмотря на улучшение исходов болезни, развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) и жизнеугрожающих аритмий по-прежнему часто приводит к инвалидизации и смертности пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), снижает качество их жизни и повышает затраты на лечение [1, 2].

По различным данным, частота развития ХСН после перенесенного инфаркта составляет от 14 до 36% [3]. В исследовании Y. Gerber и соавт. продемонстрировано значительное увеличение смертности от сердечно-сосудистых причин у пациентов, перенесших ОИМ в случае развития сердечной недостаточности (СН) [4]. В связи с этим своевременное выявление групп высокого риска СН остается крайне важным.

Согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца, европейского и российского кардиологических сообществ, основным параметром, определяющим риск развития ХСН и прогноз больных с ИМ, является фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) [5–7]. По результатам нескольких метаанализов (CAPRICORN, EPHEUS, OPTIMAAL и VALIANT), в группе пациентов с низкой (менее 35%) ФВЛЖ дальнейшее ее снижение на каждые 5% приводит к повышению риска наступления внезапной сердечной смерти (ВСС) на 23%, смерти от СН – на 26%, смерти от других сердечно-сосудистых причин – на 13%, а также к увеличению риска смерти от некардиальных причин на 14% [8].

ВСС занимает особое место в структуре смертности от ИМ. По различным данным, на ее долю приходится от 1/3 до 1/2 смертей у больных с перенесенным инфарктом [9]. В большинстве случаев в основе ВСС лежат фатальные желудочковые аритмии [10]. Согласно актуальным клиническим рекомендациям решение об имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) для профилактики ВСС у больных с ИМ следует принимать при снижении ФВЛЖ < 35% и не ранее чем через 40 дней после наступления инфаркта [5]. В то же время, по данным D. Scott и соавт., в популяции больных с перенесенным ИМ – как с подъемом сегмента ST (ИМпST), так и без подъема сегмента ST (ИМбпST) – 1,4% пациентов погибают вследствие ВСС именно в 1-й месяц после ИМ.

Актуальной задачей современной неотложной кардиологии остается поиск возможностей для выявления групп высокого риска развития ХСН и ВСС среди всех больных, что позволит оптимизировать тактику лечения пациентов с потенциально высоким риском уже в ранние сроки болезни. Решение этих задач требует современных методов диагностики.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца позволяет детально оценивать зону ИМ: размер некроза, выраженность отека, микрососудистой обструкции (МСО), наличие и выраженность интрамиокардиального кровоизлияния (ИМК) [11]. Развитие этого направления МРТ в перспективе может способствовать разработке новых методов и направлений лечения дисфункции миокарда.

В настоящей статье описаны основные современные возможности МРТ сердца в диагностике повреждения миокарда и стратификации риска у больных с ИМпST.

Выделение групп высокого риска ХСН и ВСС на основании оценки магнитно-резонансных характеристик инфаркта

Процессы патологического ремоделирования в результате острого ИМпST

Развитие ХСН и повышение смертности в отдаленном периоде после перенесенного ИМ во многом связаны с про-

цессами патологического ремоделирования (ПР). ПР называют компенсаторные структурные изменения миокарда вследствие его повреждения на молекулярном, клеточном и интерстициальном уровнях, которые выражаются в изменении размеров, формы и функции сердца [12]. У 30% больных с ИМпST, несмотря на успешную реваскуляризацию, развивается ПР [13, 14]. Традиционно ПР определяют как увеличение конечно-диастолического объема (КДО) на 20% (по данным эхокардиографии) от значений, полученных в остром периоде ИМ [15]. Однако в доступной литературе отсутствуют данные о взаимосвязи этой величины с развитием СН и смертностью. МРТ сердца благодаря высокой воспроизводимости и операторнезависимости позволяет точно оценить объемы камер сердца и является методом, позволяющим определить прогностически значимые количественные критерии ПР. В исследовании H. Bulluck и соавт. проводилась оценка объемов полостей сердца при помощи МРТ у реваскуляризованных пациентов с ИМпST в острый период заболевания (4±2 дня) и через 5±2 мес. Увеличение КДО и конечно-систолического объема (КСО) левого желудочка (ЛЖ) на 12% по сравнению с исходными значениями служило достоверным предиктором снижения ФВ < 50% по окончании периода наблюдения [16].

Более выраженная корреляция отмечается между степенью ПР и размером ИМ, определяемым при помощи МРТ сердца с контрастированием. По данным E. Wu и соавт., размер ОИМ является значимым предиктором ПР: чем он больше, тем интенсивнее увеличение как КДО, так и КСО ($p < 0,001$) [17]. Однако и размер ИМ не всегда оказывается точным предиктором ПР. Так, в исследовании P. Westman и соавт. у 15% пациентов с небольшим размером ИМ (< 18,5% массы ЛЖ) впоследствии отмечалось развитие ПР (увеличение индекса КДО > 10 мл/м²), тогда как у 60% больных с размерами ИМ > 18,5% развития этого процесса зарегистрировано не было [18]. На основании этих данных сделано предположение, что ПР – это сложный и многофакторный процесс, в основе которого, помимо структурного повреждения миокарда, лежат и другие механизмы.

Критерием эффективности лечения больных с ИМ может служить оценка обратного ремоделирования (ОР) ЛЖ. По данным N. Carrabba и соавт., ОР наблюдается у 50% реваскуляризованных пациентов с ИМпST [19]. По результатам клинических исследований количественным критерием ОР принято считать уменьшение индекса КСО на 10% при оценке параметров эхокардиографии в остром периоде и через 6 мес после наступления ИМ [20]. В 2015 г. V. Bodi и соавт. опубликованы данные проспективного регистра, задачей которого был поиск предикторов ОР ЛЖ. В регистр были включены 507 больных с первым ИМпST, которым проводилось чрескожное коронарное вмешательство. Для оценки исследуемых параметров больным выполняли МРТ сердца с контрастированием в течение 1-й недели после ОИМ и спустя 6 мес. Наиболее значимыми предикторами ОР оказались небольшой (< 30% массы ЛЖ) размер ИМ и небольшой (< 2,5% массы ЛЖ) размер МСО. Однако тенденция к снижению частоты больших сердечно-сосудистых событий при развитии ОР в данном исследовании оказалась статистически не значимой ($p = 0,55$) [21].

Прогностическое значение отека миокарда у больных с ОИМ

Отек является универсальным компонентом тканевого ответа на повреждение вне зависимости от его этиологии (механическое, токсическое, ишемическое), а также пока-

затем остроты повреждения ткани *in vivo*. В норме миокард на 80% состоит из воды, 78% из которой содержится внутри клеток [22]. Длительность ишемии более 60–90 мин приводит к повреждению капиллярных мембран (которые менее устойчивы к ишемии, чем кардиомиоциты) и утечке воды из внутрисосудистого пространства в интерстициальное, что вызывает интерстициальный отек миокарда.

Отек миокарда – это не только реакция на повреждение, но и самостоятельный повреждающий фактор. В результате отека повышается гидростатическое давление в интерстициальном пространстве, что приводит к компрессии капилляров и увеличению степени некроза и размера инфаркта [23]. Повышение содержания воды в миокарде всего на 3,5% ведет к снижению сердечного выброса на 40% [24]. В результате отека увеличивается жесткость миокарда [25, 26] и развивается его постишемическая дисфункция («оглушение» миокарда). Отек также служит одной из основных причин развития аритмий в остром периоде ИМ [27]. По данным МРТ, отек наиболее выражен в первые 7 дней после ОИМ. В последующем размеры зоны и интенсивность сигнала значительно уменьшаются в течение 15–17 дней и полностью редуцируются на протяжении 6 мес [28]. В ряде исследований отмечено более длительное сохранение отека миокарда у пациентов с ИМпСТ [29, 30]. Это может быть обусловлено высоким уровнем напряжения стенок ЛЖ или повторными ишемическими событиями в зоне ИМ [14]. Отек, связанный с острыми формами ишемической болезни сердца, возникает не только при развитии инфаркта, но и при тяжелой транзиторной ишемии сердечной мышцы [31]. Таким образом, наличие отека без накопления в этой зоне контрастного препарата указывает на обратимость повреждения миокарда, находящегося под угрозой развития некроза. Более того, у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и подозрением на острую ишемию миокарда оценка отека миокарда на Т2-взвешенных изображениях позволяет дифференцировать острое повреждение и рубцовые изменения миокарда [32].

Независимо от реваскуляризации пациенты с отеком миокарда по данным МРТ имеют больший риск развития сердечно-сосудистых осложнений и наступления смерти в течение 6 мес [33]. Возможно, выбор более ранней инвазивной стратегии для пациентов с нестабильной стенокардией и отеком миокарда приведет к улучшению у них прогноза. Данная концепция требует подтверждения в специальных исследованиях.

Микрососудистая обструкция и ИМК как факторы риска развития ХСН

В последнее время большое внимание уделяют оценке МСО в определении прогноза для больных с ИМпСТ. Так, по данным исследования R. Symons и соавт., МСО служит независимым предиктором достижения комбинированной конечной точки смерти от всех причин и госпитализаций по поводу СН у больных с острым ИМпСТ. Величина МСО >2,6% массы ЛЖ оказалась независимым прогностическим фактором, превосходящим по силе традиционные факторы риска, такие как пожилой возраст, дисфункция ЛЖ, неблагоприятный гемодинамический профиль (гипотония, требующая применения вазопрессорных препаратов), высокий балл по шкале TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction). При построении кривых Каплана–Мейера было установлено, что при массе МСО >2,6% больные чаще достигали первичной конечной точки ($p < 0,001$) по сравнению с группой больных с массой МСО <2,6% массы ЛЖ. Вероятность наступления смерти и госпитализаций по

поводу СН у больных с МСО >2,6% оказалась в 3 раза выше, чем у пациентов без нее [25]. В метаанализе 8 исследований, проведенном M. van Kranenburg и соавт., включавшем более 1025 больных с ИМпСТ, МСО также оказалась независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности, развития СН и повторных инфарктов в течение 2 лет [33]. Данные этих и аналогичных исследований позволяют считать МСО сильным прогностическим фактором неблагоприятных исходов после ИМ при долгосрочном наблюдении.

По различным данным, ИМК возникает у 75–83% больных с МСО [34, 35] и у 35–40% реваскуляризованных пациентов с острым ИМпСТ [36]. В работе R. Amier и соавт. на примере 410 больных с ИМпСТ в острый период заболевания были определены группы высокого риска развития ИМК при ИМпСТ. По данным МРТ сердца, частота развития МСО и ИМК была выше при передней локализации инфаркта [отношение шансов (ОШ) 2,96, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,73–5,06; $p < 0,001$] и при использовании ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa (ОШ 2,67, 95% ДИ 1,49–4,80; $p < 0,001$) [37].

Получены данные о проаритмогенных свойствах остаточного железа в результате ИМК. Ранее A. Mather и соавт. показана связь наличия ИМК в результате ОИМ, расширения комплекса QRS и увеличения риска аритмических событий в отдаленном периоде [38]. В исследованиях на животных депозиты остаточного железа в миокарде были ассоциированы с возникновением поздних потенциалов действия и развитием фатальных желудочковых аритмий [39]. В исследовании I. Sokic и соавт. 96 пациентов с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) имели показания для ИКД с целью вторичной профилактики ВСС. Перед имплантацией пациентам проводилась МРТ с контрастированием и оценкой остаточного железа. По окончании периода наблюдения (698 дней) оценивали достижение первичной конечной точки: срабатывание ИКД по поводу желудочковой тахикардии/фибрилляции желудочков (ЖТ/ФЖ), остановки кровообращения, ВСС. По результатам исследования первичной конечной точки достигли 19 человек, у 18 из которых по результатам МРТ было обнаружено остаточное железо. По результатам многофакторного анализа низкие значения ФВЛЖ ($\beta = 0,06$; ОШ 0,95, 95% ДИ 0,89–1,004; $p = 0,067$) и наличие остаточного железа ($\beta = 3,50$; ОШ 33,29, 95% ДИ 4,16–265,6; $p = 0,001$) оказались независимыми предикторами достижения первичной конечной точки [40].

Влияние размеров области поражения/фиброза и гетерогенности зоны ИМ на риск развития ВСС

Связь между размером зоны фиброза по данным МРТ и клиническими исходами ИМпСТ впервые продемонстрирована в работе I. Klem и соавт. В исследование включили 137 пациентов, которым была показана ИКД для вторичной профилактики ВСС. Авторами установлена прямая зависимость между увеличением размера фиброза >5% массы ЛЖ и частотой развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (отношение рисков 5,2, 95% ДИ 2,0–13,3; $p < 0,0006$). Независимыми предикторами достижения конечной точки оказались функциональный класс ХСН по NYHA (New York Heart Association; отношение рисков 1,7, 95% ДИ 1,2–2,4; $p < 0,003$) и размер фиброза >5% (отношение рисков 4,6, 95% ДИ 1,8–11,8; $p < 0,002$), в то время как величина ФВЛЖ значимо не влияла на развитие ЖТ/ФЖ и срабатывание ИКД (отношение рисков 0,1, 95% ДИ 0,97–1,20; $p < 0,58$) [41]. Однако в ряде исследований показано, что даже небольшие очаги фиброза, не приводящие к снижению ФВЛЖ, могут служить субстратом для развития желудочковых

аритмий. Это может объясняться влиянием структуры зоны ИМ на развитие желудочковых аритмий [42, 43].

Благодаря способности определять зоны повреждения, фиброза и воспаления МРТ с контрастированием может стать одним из основных инструментов оценки риска развития аритмических событий у пациентов с ОИМ [44]. По данным I. Kazbanov и соавт., к повышению частоты развития желудочковых аритмий приводило увеличение не только зоны фиброза, но и размера гетерогенной зоны [45]. Эти данные подтверждены в ряде исследований у пациентов с ПИКС [35, 46]. В последующем была выявлена важная роль пространственного соотношения гетерогенной зоны и ядра ИМ в развитии желудочковых аритмий.

Разработка новой концепции профилактики ВСС и кардиопротективной терапии на основании данных МРТ

Согласно действующим рекомендациям по первичной профилактике ВСС ИКД показана пациентам с ФВ<35%, клиническими проявлениями СН на уровне II–III функционального класса по NYHA. Однако в рамках популяционного анализа Орегонского исследования рассмотрено 2093 случая ВСС, среди которых более чем у 50% больных ФВЛЖ находилась в пределах 36–50%. Суммарно 79% умерших не имели показаний к ИКД согласно текущим рекомендациям [47]. В настоящее время ведется поиск новых стратегий первичной профилактики ВСС у пациентов, перенесших ИМ. В 2015 г. стартовало многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование CMR-Guide, целью которого является оценка эффективности и безопасности ИКД пациентам с ФВЛЖ>35% на основании наличия у них выраженного очагово-рубцового повреждения миокарда по данным МРТ. В исследование включены 949 больных ПИКС и кардиомиопатией неишемического генеза, ФВЛЖ в обеих группах составила 36–50%. Всем больным проводилась МРТ сердца с отсроченным контрастированием. Пациенты с трансмуральным накоплением контрастного вещества (>75%) более чем в 2 сегментах ЛЖ были разделены на 2 группы, в которых в соотношении 1:1 производили ИКД либо имплантацию петлевого регистратора. Результаты исследования ожидаются в 2023 г. [48].

Срок ИКД не ранее чем через 6 нед после ИМ также вызывает вопросы. Для оценки целесообразности ИКД пациентам со сниженной ФВЛЖ в ранние сроки ИМ стартовало исследование PROTECT-ICD, австралийское многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование, в которое включены 1058 больных с ИМпST и ИМбпST с ФВЛЖ<40%. Больным выполняется МРТ сердца с оценкой размера, локализации поражения, ФВЛЖ в острый период заболевания, после чего их рандомизируют на 2 группы

в соотношении 1:1 вне зависимости от результатов МРТ. 1-я группа продолжает лечение и наблюдение в соответствии с текущими рекомендациями; 2-й группе на 3-и сутки заболевания выполняют электрофизиологическое исследование. В случае индукции ЖТ пациентам производится ИКД. Результаты исследования ожидаются к 2024-му году [49].

Расширение возможностей МРТ сердца позволяет использовать этот метод в многочисленных исследованиях новых видов кардиопротективной терапии, направленной на уменьшение размера ИМ, замедление процессов ПР и развития ХСН. Предпринимаются попытки воздействия на такие компоненты ИМ, как МСО или ИМК, оцениваемые при помощи МРТ.

Заключение

В настоящее время значительно возросла роль МРТ сердца при ИМпST. Этот метод позволяет оценить ряд параметров, которые значимо влияют на течение и прогноз заболевания. Так, выраженность отека миокарда, МСО и ИМК существенно повышают риск развития ХСН и наступления смерти от сердечно-сосудистых причин. Размеры гетерогенной зоны ОИМ связаны с возникновением жизнеугрожающих аритмий и ВСС. МРТ в перспективе может стать не только основным инструментом стратификации риска у больных с ИМ, но и методом поиска новых мишеней для кардиопротективной терапии и оценки ее эффективности.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

ВСС – внезапная сердечная смерть
ДИ – доверительный интервал
ЖТ – желудочковая тахикардия
ИКД – имплантация кардиовертера-дефибриллятора
ИМ – инфаркт миокарда
ИМК – интрамиокардиальное кровоизлияние
ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST
ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
КДО – конечно-диастолический объем
КСО – конечно-систолический объем
ЛЖ – левый желудочек
МРТ – магнитно-резонансная томография
МСО – микрососудистая обструкция
ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОР – обратное ремоделирование
ОШ – отношение шансов
ПИКС – постинфарктный кардиосклероз
ПР – патологическое ремоделирование
СН – сердечная недостаточность
ФВ – фракция выброса
ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ФЖ – фибрилляция желудочков
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация (New York Heart Association)
TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) – шкала, разработанная для оценки перфузии коронарной артерии после точки окклюзии при коронарной ангиографии

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Cahill TJ, Kharbada RK. Heart failure after myocardial infarction in the era of primary percutaneous coronary intervention: Mechanisms, incidence and identification of patients at risk. *World J Cardiol.* 2017;9(5):407-15. DOI:10.4330/wjcv.v9.i5.407
- Velagaleti RS, Pencina MJ, Murabito JM, et al. Long-term trends in the incidence of heart failure after myocardial infarction. *Circulation.* 2008;118(20):2057-62. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.784215
- Bahit MC, Kochar A, Granger CB. Post-Myocardial Infarction Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2018;6(3):179-86. DOI:10.1016/j.jchf.2017.09.015
- Gerber Y, Weston SA, Enriquez-Sarano M, et al. Mortality Associated With Heart Failure After Myocardial Infarction: A Contemporary Community Perspective. *Circ Heart Fail.* 2016;9(1):e002460. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002460
- Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J.* 2015;36(41):2793-867. DOI:10.1093/eurheartj/ehv316
- Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. Ventricular Arrhythmia and Sudden Cardiac Death Prevention Guideline 2017 Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(14):e91-e220. DOI:10.1016/j.jacc.2017.10.054
- Мареєв В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология.* 2018;58(6S):8-158 [Mareev VY, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya.* 2018;58(6S):8-158 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2475
- Hall TS, von Lueder TG, Zannad F, et al. High-Risk Myocardial Infarction Database Initiative investigators. Relationship between left ventricular ejection fraction and mortality after myocardial infarction complicated by heart failure or left ventricular dysfunction. *Int J Cardiol.* 2018;272:260-6. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.07.137
- Waks JW, Buxton AE. Risk Stratification for Sudden Cardiac Death After Myocardial Infarction. *Annu Rev Med.* 2018;69:147-64. DOI:10.1146/annurev-med-041316-090046
- Bhar-Amato J, Davies W, Agarwal S. Ventricular Arrhythmia after Acute Myocardial Infarction: "The Perfect Storm". *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2017;6(3):134-9. DOI:10.15420/aer.2017.24.1
- 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
- Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling – concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(3):569-82. DOI:10.1016/s0735-1097(99)00630-0
- Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation.* 1990;81(4):1161-72. DOI:10.1161/01.cir.81.4.1161
- Bolognese L, Neskovic AN, Parodi G, et al. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty: patterns of left ventricular dilation and long-term prognostic implications. *Circulation.* 2002;106(18):2351-7. DOI:10.1161/01.cir.0000036014.90197.1a
- McKay RG, Pfeffer MA, Pasternak RC, et al. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion. *Circulation.* 1986;74(4):693-702. DOI:10.1161/01.cir.74.4.693
- Bulluck H, Go YY, Crimi G, et al. Defining left ventricular remodeling following acute ST-segment elevation myocardial infarction using cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2017;19:26. DOI:10.1186/s12968-017-0343-9
- Wu E, Ortiz JT, Tejedor P, et al. Infarct size by contrast enhanced cardiac magnetic resonance is a stronger predictor of outcomes than left ventricular ejection fraction or end-systolic volume index: prospective cohort study. *Heart.* 2008;94(6):730-6. DOI:10.1136/hrt.2007.122622
- Westman PC, Lipinski MJ, Luger D, et al. Inflammation as a Driver of Adverse Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(17):2050-60. DOI:10.1016/j.jacc.2016.01.073
- Carrabba N, Parodi G, Valenti R, et al. Prognostic value of reverse left ventricular remodeling after primary angioplasty for STEMI. *Atherosclerosis.* 2012;222(1):123-8. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.028
- 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. DOI:10.1109/TBME.2018.2881952
- Bodi V, Monmeneu JV, Ortiz-Perez JT, et al. Prediction of Reverse Remodeling at Cardiac MR Imaging Soon after First ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Results of a Large Prospective Registry. *Radiology.* 2016;278(1):54-63. DOI:10.1148/radiol.2015142674
- Friedrich MG. Myocardial edema – a new clinical entity? *Nat Rev Cardiol.* 2010;7(5):292-6. DOI:10.1038/nrcardio.2010.28
- DiBona DR, Powell WJ, Jr. Quantitative correlation between cell swelling and necrosis in myocardial ischemia in dogs. *Circ Res.* 1980;47:653-65. DOI:10.1161/01.RES.47.5.653
- Laine GA, Granger HJ. Microvascular, interstitial, and lymphatic interactions in normal heart. 1985;249(4 Pt. 2):H834-42. DOI:10.1152/ajpheart.1985.249.4.H834
- Symons R, Pontone G, Schwittler J, et al. Long-Term Incremental Prognostic Value of Cardiovascular Magnetic Resonance After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Study of the Collaborative Registry on CMR in STEMI. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(6):813-25. DOI:10.1016/j.jcmg.2017.05.023
- Dongaonkar RM, Stewart RH, Geissler HJ, Laine GA. Myocardial microvascular permeability, interstitial oedema, and compromised cardiac function. *Cardiovasc Res.* 2010;87(2):331-9. DOI:10.1093/cvr/cvq145
- Garcia-Dorado D, Oliveras J. Myocardial oedema: a preventable cause of reperfusion injury? *Cardiovasc Res.* 1993;27(9):1555-63. DOI:10.1093/cvr/27.9.1555
- Dall'Armellina E, Karia N, Lindsay AC, et al. Dynamic changes of edema and late gadolinium enhancement after acute myocardial infarction and their relationship to functional recovery and salvage index. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011;4(3):228-36. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.111.963421
- Nilsson JC, Nielsen G, Groenning BA, et al. Sustained postinfarction myocardial oedema in humans visualised by magnetic resonance imaging. *Heart.* 2001;85(6):639-42. DOI:10.1136/heart.85.6.639
- Ripa RS, Nilsson JC, Wang Y, et al. Short- and long-term changes in myocardial function, morphology, edema, and infarct mass after ST-segment elevation myocardial infarction evaluated by serial magnetic resonance imaging. *Am Heart J.* 2007;154(5):929-36. DOI:10.1016/j.ahj.2007.06.038
- Abdel-Aty H, Cocker M, Meek C, et al. Edema as a very early marker for acute myocardial ischemia: a cardiovascular magnetic resonance study. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(14):1194-201. DOI:10.1016/j.jacc.2008.10.065
- Cury RC, Shash K, Nagurney JT, et al. Cardiac magnetic resonance with T2-weighted imaging improves detection of patients with acute coronary syndrome in the emergency department. *Circulation.* 2008;118(8):837-44. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.740597
- van Kranenburg M, Magro M, Thiele H, et al. Prognostic value of microvascular obstruction and infarct size, as measured by CMR in STEMI patients. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7(9):930-9. DOI:10.1016/j.jcmg.2014.05.010
- Carrick D, Haig C, Ahmed N, et al. Myocardial Hemorrhage After Acute Reperfusion ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Relation to Microvascular Obstruction and Prognostic Significance. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016;9(1):e004148. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.115.004148

35. Wu KC, Gerstenblith G, Guallar E, et al. Combined cardiac magnetic resonance imaging and C-reactive protein levels identify a cohort at low risk for defibrillator firings and death. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(2):178-86. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.111.968024
36. Carberry J, Carrick D, Haig C, et al. Persistent Iron Within the Infarct Core After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Implications for Left Ventricular Remodeling and Health Outcomes. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(9):1248-56. DOI:10.1016/j.jcmg.2017.08.027
37. Amier RP, Tijssen RYG, Teunissen PFA, et al. Predictors of Intramyocardial Hemorrhage After Reperfused ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(8):e005651. DOI:10.1161/JAHA.117.005651
38. Mather AN, Fairbairn TA, Ball SG, et al. Reperfusion haemorrhage as determined by cardiovascular MRI is a predictor of adverse left ventricular remodelling and markers of late arrhythmic risk. *Heart*. 2011;97:453-9. DOI:10.1136/hrt.2010.202028
39. Cokic I, Kali A, Wang X, et al. Iron deposition following chronic myocardial infarction as a substrate for cardiac electrical anomalies: initial findings in a canine model. *PLoS One*. 2013;8:e73193. DOI:10.1371/journal.pone.0073193
40. Cokic I, Kali A, Yang HJ, et al. Iron-Sensitive Cardiac Magnetic Resonance Imaging for Prediction of Ventricular Arrhythmia Risk in Patients With Chronic Myocardial Infarction: Early Evidence. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(8):10.1161/CIRCIMAGING.115.003642 e003642. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.115.003642
41. Klem I, Weinsaft JW, Bahnson TD, et al. Assessment of myocardial scarring improves risk stratification in patients evaluated for cardiac defibrillator implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(5):408-20. DOI:10.1016/j.jacc.2012.02.070
42. Kwong RY, Sattar H, Wu H, et al. Incidence and prognostic implication of unrecognized myocardial scar characterized by cardiac magnetic resonance in diabetic patients without clinical evidence of myocardial infarction. *Circulation*. 2008;118(10):1011-20. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.727826
43. Chen Z, Sohal M, Voigt T, et al. Myocardial tissue characterization by cardiac magnetic resonance imaging using T1 mapping predicts ventricular arrhythmia in ischemic and non-ischemic cardiomyopathy patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Heart Rhythm*. 2015;12(4):792-801. DOI:10.1016/j.hrthm.2014.12.020
44. Disertori M, Gulizia MM, Casolo G, et al. Improving the appropriateness of sudden arrhythmic death primary prevention by implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with low left ventricular ejection fraction. Point of view. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2016;17:245-55. DOI:10.2459/JCM.0000000000000368
45. Kazbanov IV, ten Tusscher KH, Panfilov AV. Effects of Heterogeneous Diffuse Fibrosis on Arrhythmia Dynamics and Mechanism. *Sci Rep*. 2016;6:20835. DOI:10.1038/srep20835
46. Iles L, Pfluger H, Lefkovits L, et al. Myocardial fibrosis predicts appropriate device therapy in patients with implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(7):821-8. DOI:10.1016/j.jacc.2010.06.062
47. Stecker EC, Vickers C, Waltz J, et al. Population-Based Analysis of Sudden Cardiac Death With and Without Left Ventricular Systolic Dysfunction: Two-Year Findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(6):1161-6. DOI:10.1016/j.jacc.2005.11.045
48. Selvanayagam JB, Hartshorne T, Billot L, et al. Cardiovascular magnetic resonance-GUIDED management of mild to moderate left ventricular systolic dysfunction (CMR GUIDE): Study protocol for a randomized controlled trial. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2017;22(4):e12420. DOI:10.1111/anec.12420
49. Zaman S, Taylor AJ, Stiles M, et al. Programmed Ventricular Stimulation to Risk Stratify for Early Cardioverter-Defibrillator Implantation to Prevent Tachyarrhythmias following Acute Myocardial Infarction (PROTECT-ICD): Trial Protocol, Background and Significance. *Heart Lung Circ*. 2016;25(11):1055-62. DOI:10.1016/j.hlc.2016.04.007

Статья поступила в редакцию/The article received: 02.10.2020

Некомпактный миокард правого желудочка – особенности диагностики и клинической картины

В.Э. Олейников^{✉1}, Н.А. Донецкая², А.В. Вдовкин², А.В. Бабина¹, И.В. Авдеева¹

¹ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза, Россия;

²ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко», Пенза, Россия

Аннотация

Некомпактный миокард правого желудочка – редкий тип кардиомиопатии, возникающий в результате нарушения развития миокарда в эмбриогенезе. Характеризуется чрезмерной трабекулярностью с образованием глубоких межтрабекулярных пространств в толще миокарда правого желудочка. Может быть компонентом бивентрикулярной некомпактной кардиомиопатии или изолированной формой. Представлен обзор литературы по клинической картине и лучевой диагностике некомпактного миокарда правого желудочка с изложением вопросов дифференциальной диагностики.

Ключевые слова: некомпактная кардиомиопатия, некомпактный миокард правого желудочка, магнитно-резонансная томография сердца, эхокардиография, электрокардиография

Для цитирования: Олейников В.Э., Донецкая Н.А., Вдовкин А.В., Бабина А.В., Авдеева И.В. Некомпактный миокард правого желудочка – особенности диагностики и клинической картины. Терапевтический архив. 2022;94(4):558–564. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201482

REVIEW

Non-compact right ventricular myocardium – diagnostic and clinical features: A review

Valentin E. Oleynikov^{✉1}, Natalia A. Donetskaya², Alexander V. Vdovkin², Anastasia V. Babina¹, Irina V. Avdeeva¹

¹Penza State University, Penza, Russia;

²Burdenko Penza Regional Clinical Hospital, Penza, Russia

Abstract

Non-compact right ventricular myocardium is a rare type of cardiomyopathy, it usually results from arrested myocardial development during embryogenesis. This disease can be characterized by excessive prominent trabeculations and deep inter-trabecular recesses in the ventricular wall. It might be a component of biventricular non-compact cardiomyopathy or an isolated form. The article presents a review of the literature on the clinic and radiation diagnostics of non-compact right ventricular myocardium with the presentation of the issues of differential diagnosis.

Keywords: non-compact cardiomyopathy, non-compact myocardium of the right ventricle, magnetic resonance imaging of the heart, echocardiography, electrocardiography

For citation: Oleynikov VE, Donetskaya NA, Vdovkin AV, Babina AV, Avdeeva IV. Non-compact right ventricular myocardium – diagnostic and clinical features: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(4):558–564. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201482

Введение

Некомпактный миокард желудочков – генетически детерминированная форма кардиомиопатии, характеризующаяся чрезмерной трабекулярностью с образованием глубоких межтрабекулярных пространств в толще миокарда желудочков [1, 2]. Распространенность некомпактной кардиомиопатии (НКМП) среди взрослого населения составляет от 0,014 до 0,045% у пациентов, направленных на эхокардиографию (ЭхоКГ) [3, 4]. Некомпактный миокард обычно формируется в сегментах левого желудочка (ЛЖ), но у части больных в процесс вовлекается и правый желудочек (ПЖ). Подобное бивентрикулярное поражение встречается реже [3–5]. Отсутствуют достоверные ста-

тистические данные о распространенности изолированной формы некомпактного миокарда правого желудочка (НМПЖ), в литературе описывают лишь единичные случаи [6–17]. Кроме того, вопрос об изолированном поражении ПЖ при НКМП до сих пор остается дискуссионным, поскольку нормальный вариант повышенной трабекулярности ПЖ не просто отличить от патологического некомпактного миокарда [18]. Многие авторы оспаривают существование такой формы кардиомиопатии [15, 19, 20]. Отмечается важность дифференциальной диагностики НМПЖ и аритмогенной дисплазии ПЖ (АДПЖ), при которой также возникает повышенная трабекулярность ПЖ [10, 19]. Следует признать, что изолированный НМПЖ –

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Олейников Валентин Элиевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии Медицинского института ФГБОУ ВО ПГУ.
Тел.: +7(902)203-31-40; e-mail: terapia-pgu@rambler.ru;
ORCID: 0000-0002-7463-9259

Донецкая Наталия Александровна – зав. отд.-нием лучевой диагностики ГБУЗ «ПОКБ им. Н.Н. Бурденко».
ORCID: 0000-0001-6423-6889

Вдовкин Александр Валентинович – врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ГБУЗ «ПОКБ им. Н.Н. Бурденко».
ORCID: 0000-0002-0142-381X

Бабина Анастасия Вячеславовна – аспирант каф. терапии Медицинского института ФГБОУ ВО ПГУ.
ORCID: 0000-0001-6280-6120

Авдеева Ирина Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии Медицинского института ФГБОУ ВО ПГУ.
ORCID: 0000-0003-4266-5900

✉ **Valentin E. Oleynikov.** E-mail: terapia-pgu@rambler.ru;
ORCID: 0000-0002-7463-9259

Natalia A. Donetskaya. ORCID: 0000-0001-6423-6889

Alexander V. Vdovkin. ORCID: 0000-0002-0142-381X

Anastasia V. Babina. ORCID: 0000-0001-6280-6120

Irina V. Avdeeva. ORCID: 0000-0003-4266-5900

малоизученная патология, в настоящее время не имеющая четкого стандарта диагностики [2].

Клиническая картина некомпактной кардиомиопатии при бивентрикулярном и изолированном поражении ПЖ

Клиническая картина НКМП неспецифична, изменчива и может возникнуть в любом возрасте. Манифестация заболевания чаще происходит в виде хронической сердечной недостаточности, реже проявляется аритмией или тромбоэмболией [2]. Наши знания о клинических особенностях НМПЖ весьма скудны и основаны на редких описаниях случаев заболевания. В литературе сообщается прежде всего о тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и внезапной смерти, дисфункции ПЖ и тахикардии [9, 10, 12, 13, 17, 21]. Имеются единичные сообщения о неврологических симптомах и бессимптомном процессе, когда некомпактный миокард оказывается случайной находкой [6, 16]. Некоторые авторы рекомендуют рассматривать ТЭЛА как ведущую причину летального исхода при НМПЖ [21]. Прогнозы совершенно разные: от длительного бессимптомного течения НКМП до тяжелой сердечной дисфункции, внезапной сердечной смерти [3, 6, 22]. В настоящее время отсутствуют долгосрочные исследования у пациентов с НМПЖ, что затрудняет формулировку прогностических критериев [18].

Критерии диагностики некомпактной кардиомиопатии по данным ЭхоКГ и МРТ

Из-за отсутствия специфических клинических признаков прижизненный диагноз НКМП ставят на основании неинвазивных инструментальных исследований: ЭхоКГ и магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца [2]. Основной методикой диагностики является ЭхоКГ, позволяющая определять локализацию и структуру поражения. Некоторые авторы указывают на высокую степень корреляции результатов ЭхоКГ и МРТ при диагностике некомпактного миокарда [23]. В литературе существует относительное согласие по вопросу о том, что собой представляет НКМП при различных неинвазивных методах визуализации. Необходимо отметить, что вне зависимости от выбранной методики при оценке результатов ЭхоКГ или МРТ используют схожие диагностические критерии некомпактности [23, 24].

По ЭхоКГ некомпактный миокард диагностируют при наличии двухслойной структуры миокарда с истонченным компактным и утолщенным некомпактным слоем, присутствии многочисленных трабекул с глубокими межтрабекулярными пространствами, соотношении толщины некомпактного и компактного слоя, равном 1:2,3 и более, а также при снижении функции пораженных сегментов [9]. Количественное определение степени некомпактности: при отношении слоя компактного миокарда к толщине всей стенки сердца на уровне верхушки ЛЖ 0,33–0,26 некомпактность расценивают как «мягкую», 0,25–0,2 – как умеренную, <0,2 – как тяжелую [25].

На МРТ диагностика НКМП происходит на основании соотношения некомпактного слоя к компактному больше 1:2,3 в конце диастолы [26] или больше 1:2 в конце систолы [27], либо при трабекулярной массе >20% [28] и количественной оценке трабекул апикального миокарда (фрактальная размерность) $\geq 1,392$ [29]. Проведение МРТ для выявления некомпактности миокарда необходимо прежде всего в ситуациях, когда ультразвуковая картина сомнительна [30]. Неоднозначные результаты ЭхоКГ могут быть

следствием зависимости от акустического окна и зачастую неудовлетворительной визуализации верхушки ЛЖ и полости ПЖ [22], в то время как к достоинствам МРТ следует отнести высокую разрешающую способность при визуализации слоев миокарда, возможность точной оценки полости ПЖ и верхушки ЛЖ, что позволяет отграничить компактную и некомпактную части пораженного миокарда, оценить степень систолической дисфункции [23, 31].

Особенности диагностики изолированного некомпактного миокарда ПЖ

Несмотря на успехи в изучении НКМП, в настоящее время представления об изолированном поражении ПЖ только формируются, поэтому данные о патогенезе и диагностике определяются результатами исследований по бивентрикулярной НКМП. Поскольку не существует общепризнанного определения НМПЖ, исследователи предлагают применять критерии НКМП, установленные для ЛЖ, и для оценки некомпактного миокарда ПЖ [7, 8, 20].

Выявить НКМП при изолированном поражении ПЖ достаточно сложно, поскольку вариант нормальной повышенной трабекулярности ПЖ не просто отличить от патологического некомпактного миокарда. Именно поэтому встречаются противоречивые мнения о диагностике НМПЖ. Ряд авторов считают его диагностику избыточной, другие, напротив, пишут о недооценке, так как, по их мнению, патологическую трабекулярность ПЖ ошибочно принимают за индивидуальную норму [19]. Отмечается, что известные диагностические критерии для ЛЖ неприменимы для оценки некомпактного слоя ПЖ, так как в норме в ПЖ могут встречаться массивные мышечные трабекулы [15, 19, 20]. Другие исследователи признают наличие изолированного поражения ПЖ при выявлении патологически повышенной трабекулярности миокарда на латеральной стенке [18, 32]. Необходимо отметить, что в литературе имеются подобные противоречия также и при оценке повышенной трабекулярности ЛЖ. В одних статьях признается нормой повышенная трабекулярность миокарда в апикальных отделах. В других работах наличие четырех или более трабекул на стенке ЛЖ, расположенных дистальнее папиллярных мышц, однозначно считается патологией [18, 26, 27]. Более того, сообщается, что существующие критерии диагностики некомпактности ЛЖ приводят к очень вариабельным данным о распространенности заболевания у пациентов, направленных на МРТ. В зависимости от методики оценки результаты существенно различаются. Так, по методу Petersen некомпактность миокарда выявлена у 39% пациентов, по методу Stacey – у 23%, по методам Jasquier и Captur – у 25 и 3% соответственно [22].

Таким образом, в профессиональном сообществе вопрос об изолированном поражении ПЖ остается спорным, и до настоящего времени не предложено однозначных критериев дифференциальной диагностики повышенной трабекулярности ПЖ [6]. Для разрешения существующих противоречий предлагаются косвенные критерии патологического характера повышенной трабекулярности ПЖ. В частности, указывается, что признаком патологической некомпактности миокарда ПЖ необходимо признать его дилатацию [11, 33]. Отмечается важность распространения трабекулярности по латеральной стенке ПЖ с поражением трикуспидального клапана в тяжелых случаях [32]. Значимым дифференциально-диагностическим показателем является наличие выраженных трабекул, которые, в отличие от анатомических вариаций, проходят от свободной стенки к межжелудочковой перегородке (рис. 1, 2) [1, 34].

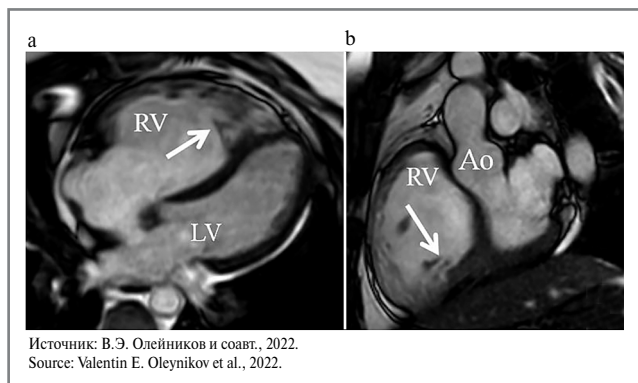


Рис. 1. а – МРТ сердца, четырехкамерная проекция. Стрелка – граница некомпактного миокарда в апикальном отделе ПЖ; б – МРТ сердца, проекция выводного тракта ЛЖ. Стрелка – граница некомпактного миокарда в базальных отделах ПЖ.

Fig. 1. a – magnetic resonance imaging (MRI) of the heart, four-chamber projection. The arrow is the border of the non-compact myocardium in the apical pancreas; b – MRI of the heart, projection of the left ventricular outflow tract. The arrow is the border of the non-compact myocardium in the basal sections of the right ventricle.

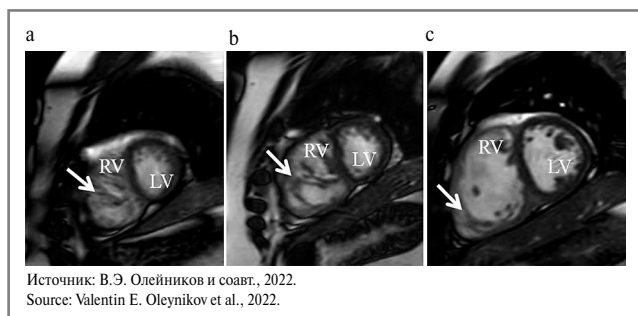


Рис. 2. МРТ сердца, проекции по короткой оси: а – апикальные отделы; б – средние отделы; в – базальные отделы. Выраженность некомпактного миокарда в разных отделах ПЖ.

Fig. 2. MRI of the heart, projections along the short axis: a – apical sections; b – middle sections; c – basal sections. The severity of non-compact myocardium in different parts of the right ventricle.

В дополнение предлагается гистологическая шкала диагностики, при применении которой повышенная трабекулярность ПЖ признается патологической при толщине некомпактного миокарда >75% [5].

Дифференциальная диагностика с АДПЖ

Диагностика НМПЖ осложняется необходимостью дифференцировать его с аритмогенной дисплазией, при которой также происходит трабекулярная дезорганизация [19]. Поскольку правожелудочковая некомпактная и аритмогенная кардиомиопатии имеют определенное сходство, тем более трудно определить сосуществование этих видов кардиомиопатии [10, 19].

Выделяют три патогенетических варианта развития АДПЖ [35]. Во-первых, как врожденная аномалия развития миокарда ПЖ, обусловленная мутацией генов, в результате которой происходит формирование специфического фенотипа АДПЖ. Во-вторых, как результат миокардита и, в-третьих, как следствие метаболических нарушений.

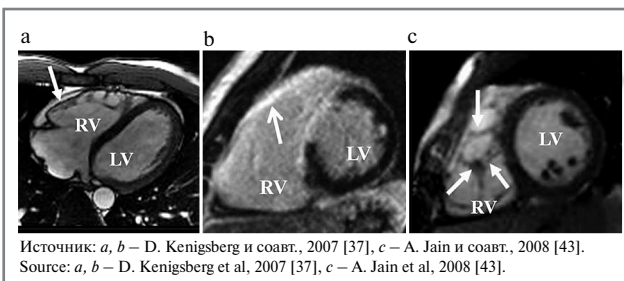


Рис. 3. МРТ при АДПЖ: а – участки жировой инфильтрации при нативном сканировании; б – фиброзные изменения при постконтрастном исследовании; в – повышенная трабекулярность ПЖ.

Fig. 3. MRI for arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a – areas of fatty infiltration in native scanning; b – fibrotic changes in post-contrast examination; c – increased trabecularity of the right ventricle.

При АДПЖ развиваются характерные изменения миокарда, сопровождающиеся высокой аритмогенностью, прогрессирующей дилатацией и дисфункцией ПЖ [36, 37]. Структурные изменения характеризуются жировой инфильтрацией и фиброзом миокарда ПЖ. В настоящее время жировая инфильтрация ПЖ не считается патогномоничным признаком АДПЖ, поскольку может рассматриваться как вариант нормы, особенно у людей пожилого возраста. Более важны для диагностики выявление нарушений кинетики ПЖ и визуализация фиброзных изменений в его стенке [38, 39].

Были опубликованы принципы диагностики АДПЖ, включающие большие и малые критерии [19, 40, 41]. При ЭхоКГ и МРТ диагностическими критериями являются:

- увеличение индекса конечно-диастолического объема (КДО) >100–110 мл/м²;
- снижение фракции выброса (ФВ) ПЖ <40–45%;
- дилатация выходного тракта ПЖ >32–36 мм;
- региональный гипо- или акинез стенки.

Наиболее характерными считаются изменения в базальных отделах и в задней стенке ПЖ [34, 42]. Однако ЭхоКГ не всегда позволяет дать адекватную количественную оценку глобальных размеров и функции ПЖ. МРТ позволяет визуализировать в миокарде жировые отложения, а при контрастировании – фиброзные изменения (рис. 3) [39, 44], поэтому МРТ сердца представляется наиболее оптимальным методом визуализации при АДПЖ [42].

Дифференциальная диагностика с дилатацией ПЖ на фоне хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

Дилатация и гипертрофия ПЖ, напоминающие НМПЖ и АДПЖ, встречаются при прогрессирующей правожелудочковой сердечной недостаточности (ПЖСН) вследствие хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЛГ). Поскольку обусловленный некомпактным миокардом тромбоз может привести к хронической рецидивирующей ТЭЛА, следует включать НМПЖ в дифференциальную диагностику ХТЛГ [18]. Патогенез обусловлен хронической окклюзией или стенозом легочного артериального русла после перенесенной субмассивной или массивной ТЭЛА, которая ведет к прогрессирующей прекапиллярной легочной гипертензии (ЛГ) даже при отсутствии повторных тромбоэмболических событий. Со временем развивается хроническое легочное сердце и ПЖСН [45, 46].

Таблица 1. Инструментальные критерии дифференциальной диагностики заболеваний, протекающих с дилатацией и нарушением сократимости ПЖ**Table 1. Instrumental criteria for the differential diagnosis of diseases occurring with dilatation and impaired contractility of the right ventricle**

Методы диагностики	НМПЖ	АДПЖ	ПЖСН на фоне ХТЛГ
ЭхоКГ- и МРТ-оценка анатомии и функции ПЖ	Дилатация и снижение ФВ ПЖ* [11, 33]. Снижение функции пораженных сегментов [25]	Индекс КДО > 100–110 мл/м ² ; выходной тракт ПЖ > 32–36 мм; ФВ ПЖ < 40–45% [19, 40]. Региональный акинез стенки либо дискинез (при аневризматических изменениях); типично в базальных отделах и в задней стенке ПЖ («треугольник дисплазии») [34, 42]	Дилатация и снижение фракции выброса ПЖ* [50]
ЭхоКГ- и МРТ-оценка компактности миокарда и трабекулярности ПЖ	Соотношение некомпактного слоя к компактному > 1:2,3 в конце диастолы [26] или > 1:2 в конце систолы [27]; трабекулярная масса > 20% [28]; фрактальная размерность апикального миокарда $\geq 1,392$ [29]; соотношение компактного миокарда к толщине всей стенки < 0,33–0,26 [25]; толщина некомпактного миокарда > 75% [1]. Распространение трабекулярности по латеральной стенке к межжелудочковой перегородке [1, 32]	Трабекулярная дезорганизация, гигантские Y-образные трабекулы [36, 39]	Циркулярная гипертрофия с утолщениями трабекул, уплощение и инверсия межжелудочковой перегородки в систолу [51, 52]
МРТ-оценка структуры стенки миокарда ПЖ	Изменений нет	Участки жировой инфильтрации при нативном сканировании и фиброзные интрамуральные изменения при постконтрастном исследовании [39, 48]	Участки фиброза у основания межжелудочковой перегородки [53]
ЭхоКГ-оценка прекапиллярной ЛГ	ЛГ (среднее давление в ЛА > 25 мм рт. ст.) при тромбоэмболических осложнениях [21]	Изменений нет	Среднее давление в ЛА > 25 мм рт. ст., давление заклинивания ЛА < 15 мм рт. ст., легочное сосудистое сопротивление > 3 единиц Вуда [48]
ЭКГ-критерии	Тахикардия [13]. Подъем сегмента ST в отведениях V _I –V _{III} [6]	Нарушения деполяризации (ε-волна или ограниченное расширение комплекса QRS в V _I –V _{III}); нарушения реполяризации (инверсия зубца T в V _{II} –V _{III} при отсутствии блокады правой ножки пучка Гиса); аритмии (желудочковая тахикардия); морфология блокады левой ножки пучка Гиса; частые (более 1000 за сутки) желудочковые экстрасистолы) [41]	Признаки гипертрофии и перегрузки ПЖ, дилатации и гипертрофии правого предсердия (P-pulmonale), отклонение электрической оси сердца вправо [46]
КТ-ангиопульмонография	Изменений нет	Изменений нет	Окклюзия и стеноз в ЛА эластического типа, эксцентрические дефекты наполнения вследствие наличия тромбов [47]

*Нормальные анатомические и функциональные параметры ПЖ по данным МРТ [54]: КДО у женщин ≤ 201 мл, у мужчин – ≤ 250 мл; индекс КДО у женщин ≤ 112 мл/м², у мужчин – ≤ 121 мл/м²; ФВ $\geq 51\%$; ударный объем у женщин ≥ 68 мл, у мужчин – ≥ 48 мл; индекс ударного объема у женщин ≥ 41 мл/м², у мужчин – ≥ 35 мл/м². ЭКГ – электрокардиография.

Диагноз ХТЛГ основан на наличии прекапиллярной ЛГ: среднее давление в легочной артерии (ЛА) ≥ 25 мм рт. ст., давление заклинивания в ЛА ≤ 15 мм рт. ст., легочное сосудистое сопротивление > 3 единиц Вуда [45, 47, 48]. Появление ПЖСН ассоциировано с прогрессирующим снижением контрактильной функции ПЖ. «Золотым стандартом» в диагностике ХТЛГ остается рентгенокон-

трастное исследование ЛА с применением компьютерной томографии (КТ) – КТ-ангиопульмонография, которая является методом оценки сосудистого русла легких. Картина хронической тромбоэмболии представлена окклюзиями и стенозами ЛА, эксцентрическими дефектами наполнения вследствие наличия тромбов, в том числе ретранализованных [47].

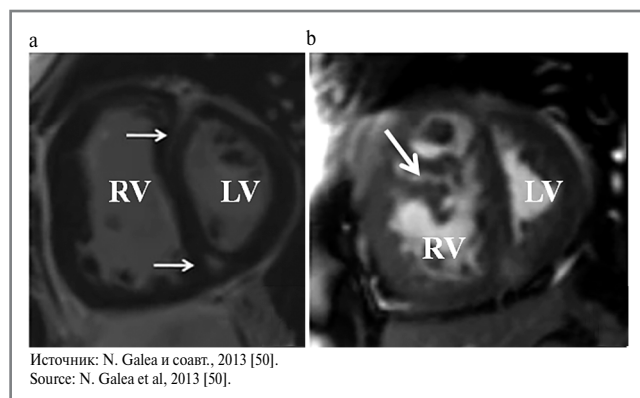


Рис. 4. МРТ при хроническом легочном сердце: а – участки фиброза в основании межжелудочковой перегородки; б – гипертрофия стенки ПЖ с утолщенными трабекулами.

Fig. 4. MRI in chronic cor pulmonale: a – areas of fibrosis at the base of the interventricular septum; b – hypertrophy of the wall of the right ventricle with thickened trabeculae of the right ventricle.

ЭхоКГ – ценный неинвазивный метод диагностики ЛГ, который позволяет оценить уровень давления в ЛА, исключить патологию клапанов и врожденные пороки сердца с шунтированием крови [45, 48]. Однако оценка функции ПЖ на ЭхоКГ является сложной задачей ввиду особенностей его анатомии и визуализации, поэтому МРТ сердца признают «золотым стандартом» в определении объема и сократимости ПЖ, особенно при сомнительных данных ЭхоКГ [49, 50]. На фоне ХТЛГ при прогрессировании ПЖСН развивается хроническое легочное сердце, при визуализации которого на МРТ наблюдается дилатация ПЖ, выраженная гипертрофия с утолщениями трабекул, инверсия межжелудочковой перегородки в систолу (рис. 4) [51, 52]. Отсроченное контрастирование показывает зоны фиброза у основания межжелудочковой перегородки, отражающие ремоделирование ПЖ в ответ на повышенную постнагрузку [53].

Детализированные критерии дифференциальной диагностики представлены в табл. 1, подготовленной авторами.

Список сокращений

АДПЖ – аритмогенная дисплазия правого желудочка
КДО – конечно-диастолический объем
КТ – компьютерная томография
ЛА – легочная артерия
ЛГ – легочная гипертензия
ЛЖ – левый желудочек
МРТ – магнитно-резонансная томография
НКМП – некомпактная кардиомиопатия

Заключение

Дальнейшее изучение НМПЖ необходимо для расширения представлений о клинической картине и динамике течения данной патологии, поскольку в литературе весьма скудно представлены критерии прогноза. Наиболее неблагоприятным он является у пациентов с отношением некомпактного миокарда к уплотненному более 3 и вовлечением 3 и более сегментов. Комплексное использование лучевых методов увеличивает вероятность ранней диагностики некомпактного миокарда. Это позволяет выбрать рациональную терапию для профилактики осложнений и осуществлять динамическое наблюдение для своевременного определения показаний к установке кардиостимулятора или трансплантации сердца.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

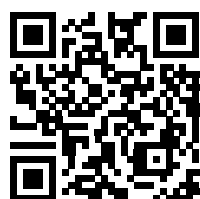
ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Jenni R, Oechslin E, Schneider J, et al. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular noncompaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart*. 2001;86(6):666-71. DOI:10.1136/heart.86.6.666
- Weiford BC, Subbarao VD, Mulhern KM. Noncompaction of the ventricular myocardium. *Circulation*. 2004;109(24):2965-71. DOI:10.1161/01.CIR.0000132478.60674.D0
- Oechslin EN, Attenhofer Jost CH, Roojas IR, et al. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(2):493-500. DOI:10.1016/s0735-1097(00)00755-5
- Ritter M, Oechslin E, Sutsch G, et al. Isolated noncompaction of the myocardium in adults. *Mayo Clin Proc*. 1997;72(1):26-31. DOI:10.4065/72.1.26
- Burke A, Mont E, Kutys R, et al. Left ventricular noncompaction: a pathological study of 14 cases. *Hum Pathol*. 2005;36(4):403-11. DOI:10.1016/j.humpath.2005.02.004
- Aggarwal S, Kalavakunta J, Gupta V. A Case of Isolated Right Ventricle Noncompaction with ST-Elevation Chest Leads. *Heart Views*. 2016;17(1):30-4. DOI:10.4103/1995-705X.182645
- Bekheit S, Karam B, Daneshvar F, et al. Sudden cardiac death in isolated right ventricular hypertrabeculation/noncompaction

- cardiomyopathy. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2018;23(4):12487. DOI:10.1111/anec.12487
8. Gardner MM, Cohen MS. Clinical findings in right ventricular noncompaction in hypoplastic left heart syndrome. *Congenit Heart Dis.* 2017;2(6):783-6. DOI:10.1111/chd.12506
 9. Gomathi SB, Makadia N, Ajit SM. An unusual case of isolated non-compacted right ventricular myocardium. *Eur J Echocardiogr.* 2008;9(3):424-5. DOI:10.1093/ejehocardi/jen016
 10. Ilyas S, Ganote C, Lajoie D, et al. Sudden death and isolated right ventricular noncompaction cardiomyopathy: report of 2 autopsied adult cases. *Am J Forensic Med. Pathol.* 2013;34:225-7. DOI:10.1097/PAF.0b013e3182a0a46c
 11. Fazio G, Lunetta M, Grassedonio E, et al. Noncompaction of the right ventricle. *Pediatr Cardiol.* 2010;31(4):576-8. DOI:10.1007/s00246-010-9652-6
 12. Maheshwari M, Gokroo RK, Kaushik SK. Isolated non-compacted right ventricular myocardium. *J Assoc Physicians India.* 2012;60:56-7.
 13. Rambhatla T, Mountantonakis S, Bhasin K, et al. Ventricular tachycardia due to isolated non-compaction of the right ventricle. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19(8):878. DOI:10.1093/ehjci/jeu068
 14. Sato Y, Matsumoto N, Matsuo S, et al. Right ventricular involvement in a patient with isolated noncompaction of the ventricular myocardium. *Cardiovasc Revasc Med.* 2007;8(4):275-7. DOI:10.1016/j.carrev.2006.05.003
 15. Wlodarska EK, Wozniak O, Konka M, et al. Isolated ventricular noncompaction mimicking arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy – a study of nine patients. *Int J Cardiol.* 2010;145(1):107-11. DOI:10.1016/j.ijcard.2009.05.062
 16. Ying ZQ, Ma J, Chen S, et al. Biventricular pacemaker implantation in a patient with isolated noncompaction of the right ventricular myocardium. *Int J Cardiol.* 2008;131(1):14-6. DOI:10.1016/j.ijcard.2007.07.037
 17. Zhang XJ, Zhi G, Hou HJ, et al. A rare case of isolated non-compaction right ventricular myocardium. *Chin Med J (Engl).* 2009;122(14):1718-20.
 18. Ghandi Y, Mehrabi S. Right Ventricular Non-Compaction Cardiomyopathy in Children: Brief Review Literature. *Int J Pediatr.* 2020;8(7):11719-25. DOI:10.22038/ijp.2020.45397.3725
 19. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation.* 2010;121(13):1533-41. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.840827
 20. Ulusoy RE, Kucukarslan N, Kirilmaz A, et al. Noncompaction of ventricular myocardium involving both ventricles. *Eur J Echocardiogr.* 2006;7(6):457-60. DOI:10.1016/j.euje.2005.07.011
 21. Cao Y, Zhang X, Qiu B, et al. Isolated right ventricular noncompaction caused recurrent pulmonary embolism. *J Geriatr Cardiol.* 2018;15(5):382-6. DOI:10.11909/j.issn.1671-5411.2018.05.010
 22. Ivanov A, Dabiesingh DS, Bhumireddy GP, et al. Prevalence and Prognostic Significance of Left Ventricular Noncompaction in Patients Referred for Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10(9):e006174. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.117.006174
 23. Ерохина М.Г., Стукалова О.В., Синицин В.Е., и др. Результаты эхокардиографического и магнитно-резонансного исследования сердца у больных некомпактным миокардом левого желудочка. *Кардиология.* 2009;4:25-8 [Erokhina MG, Stukalova OV, Sinitsin VE, et al. Rezul'taty ekhokardiograficheskogo i magnitno-rezonansnogo issledovaniia serdtsa u bol'nykh nekompaktnym miokardom levogo zheludochka. *Kardiologiya.* 2009;4:25-8 (in Russian)].
 24. Stollberger C, Finsterer J. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17(1):91-100. DOI:10.1016/S0894-7317(03)00514-5
 25. Lilje C, Razek V, Joyce JJ, et al. Complications of non-compaction of the left ventricular myocardium in a paediatric population: a prospective study. *Eur Heart J.* 2006;27(15):1855-60. DOI:10.1093/eurheartj/ehl112
 26. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, et al. Left ventricular noncompaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(1):101-5. DOI:10.1016/j.jacc.2005.03.045
 27. Stacey RB, Andersen MM, St. Clair M, et al. Comparison of systolic and diastolic criteria for isolated LV noncompaction in CMR. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(9):931-40. DOI:10.1016/j.jcmg.2013.01.014
 28. Jacquier A, Thuny F, Jop B, et al. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. *Eur Heart J.* 2010;31(9):1098-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehp595
 29. Captur G, Muthurangu V, Cook C, et al. Quantification of left ventricular trabeculae using fractal analysis. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013;15(1):36. DOI:10.1186/1532-429X-15-36
 30. Thuny F, Jacquier A, Jop B, et al. Assessment of left ventricular non-compaction in adults: side-by-side comparison of cardiac magnetic resonance imaging with echocardiography. *Arch Cardiovasc Dis.* 2010;103(3):150-9. DOI:10.1016/j.acvd.2010.01.002
 31. Макаренко В.Н., Александрова С.А., Дарий О.Ю., Долгушин О.А. Оценка структурно-функционального состояния миокарда с помощью магнитно-резонансной томографии у пациентов с синдромом «некомпактный миокард». Диагностическая и интервенционная радиология. Материалы V Всероссийского Национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2011». 2011;5(S2):256 [Makarenko VN, Aleksandrova SA, Darii OYu, et al. Otsenka strukturno-funktsional'nogo sostoiianiia miokarda s pomoshch'iu magnitno-rezonansnoi tomografii u patsientov s sindromom "nekompaktnyi miokard". Diagnostic & interventional radiology. Materials of the V All-Russian National Congress of Radiologists and Therapists "Radiology – 2011". 2011;5(2):256 (in Russian)]. ID: 30694544
 32. Pignatelli RH, McMahon CJ, Dreyer WJ, et al. Clinical characterization of left ventricular noncompaction in children: a relatively common form of cardiomyopathy. *Circulation.* 2003;108(21):2672-8. DOI:10.1161/01.CIR.0000100664.10777.B8
 33. Yun H, Zeng MS, Jin H, et al. Isolated noncompaction of ventricular myocardium: a magnetic resonance imaging study of 11 patients. *Korean J Radiol.* 2011;12(6):686-92. DOI:10.3348/kjr.2011.12.6.686
 34. Child N, Muhr T, Sammut E, et al. Prevalence of myocardial crypts in a large retrospective cohort study by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2014;16(1):66. DOI:10.1186/s12968-014-0066-0
 35. Basso C, Corrado D, Marcus FI, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Lancet.* 2009;373(9671):1289-300. DOI:10.1016/S0140-6736(09)60256-7
 36. Бокерия О.Л., Ле Т.Г. Аритмогенная дисплазия правого желудочка. *Анналы аритмологии.* 2015;12(2):89-99 [Bockeria OL, Le TG. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Annaly aritmologii.* 2015;12(2):89-99 (in Russian)]. DOI:10.15275/annaritm.2015.2.4
 37. Kenigsberg DN, Kalahasty G, Grizzard JD, et al. Intracardiac Correlate of the Epsilon Wave in a Patient With Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia. *Circulation.* 2007;115(21):538-9. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.685594
 38. Basso C, Ronco F, Marcus F, et al. Quantitative assessment of endomyocardial biopsy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an in vitro validation of diagnostic criteria. *Eur Heart J.* 2008;29(22):2760-71. DOI:10.1093/eurheartj/ehn415
 39. Tandri H, Saranathan M, Rodriguez ER, et al. Noninvasive detection of myocardial fibrosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using delayed-enhancement magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(1):98-103. DOI:10.1016/j.jacc.2004.09.053
 40. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J.* 2010;31(7):806-14. DOI:10.1093/eurheartj/ehq025
 41. Marcus FI. Prevalence of T-wave inversion beyond V1 in young normal individuals and usefulness for the diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Am J Cardiol.* 2005;95(9):1070-1. DOI:10.1016/j.amjcard.2004.12.060
 42. Голухова Е.З. Аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка. *Анналы аритмологии.* 2008;3:14-5 [Golukhova EZ. Aritmogennaiia displaziia/kardiomiopatii pravogo zheludochka. *Annaly aritmologii.* 2008;3:14-5 (in Russian)].
 43. Jain A, Tandri H, Calkins H, Bluemke DA. Role of cardiovascular magnetic resonance imaging in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2008;10(1):32. DOI:10.1186/1532-429X-10-32
 44. Satoh H, Sano M, Suwa K, et al. Distribution of late gadolinium enhancement in various types of cardiomyopathies: Significance in differential diagnosis, clinical features and prognosis. *World J Cardiol.* 2014;6(7):585-601. DOI:10.4330/wjcv.v6i7.585

45. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2014;9:4-23 [Chazova IE, Avdeev SN, Tsareva NA, et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2014;9:4-23 (in Russian)].
46. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. *Circulation*. 2009;119(16):2250-94. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192230
47. Мершин К.В., Акчурун Р.С. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. В: Легочная гипертензия. Под ред. И.Е. Чазовой, Т.В. Мартынюк. М: Практика, 2015; с. 563-602. [Mershin KV, Akchurin RS. Khronicheskaya tromboembolicheskaya legochnaia gipertenziia. In: Legochnaia gipertenziia. Pod red. IE Chazovoi, TV Martyniuk. Moscow: Praktika, 2015; p. 563-606 (in Russian)].
48. Galie N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119. DOI:10.1093/eurheartj/ehv317
49. Revel MP, Sanchez O, Couchon S, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the IRM-EP study. *J Thromb Haemost*. 2012;10(5):743-50. DOI:10.1111/j.1538-7836.2012.04652.x
50. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med*. 2010;152(7):434-43. DOI:10.7326/0003-4819-152-7-201004060-00008
51. Galea N, Carbone I, Cannata D, et al. Right ventricular cardiovascular magnetic resonance imaging: normal anatomy and spectrum of pathological findings. *Insights Imaging*. 2013;4(2):213-23. DOI:10.1007/s13244-013-0222-3
52. Mendez C, Soler R, Rodriguez E, et al. Magnetic resonance imaging of abnormal ventricular septal motion in heart diseases: a pictorial review. *Insights Imaging*. 2011;2(4):483-92. DOI:10.1007/s13244-011-0093-4
53. Shehata ML, Lossnitzer D, Skrok J, et al. Myocardial delayed enhancement in pulmonary hypertension: pulmonary hemodynamics, right ventricular function, and remodeling. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196(1):87-94. DOI:10.2214/ajr.09.4114
54. Kawel-Boehm N, Maceira A, Valsangiacomo-Buechel ER, et al. Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17(1):29. DOI:10.1186/s12968-015-0111-7

Статья поступила в редакцию/The article received: 14.09.2021



OMNIDOCTOR.RU

Ингибиторы SGLT2 и острая декомпенсация сердечной недостаточности, что мы знаем?

А.Е. Лаптева^{✉1}, С.Н. Насонова¹, И.В. Жиров^{1,2}, С.Н. Терешенко^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;
²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В настоящее время распространенность хронической сердечной недостаточности во всем мире постоянно увеличивается, а сочетание данного синдрома с другими заболеваниями кардиологического и некардиологического профиля определяет неблагоприятный прогноз у данных пациентов. В свою очередь, острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности сопряжена с низкой выживаемостью больных во многом за счет поражения органов-мишеней. Изучение влияния раннего назначения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT-2) на функцию почек у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности, возможно, позволит улучшить результаты лечения и будет способствовать частичному или полному восстановлению почечной функции. Целью обзора являлись сбор и анализ имеющихся на сегодняшний день данных по применению ингибиторов SGLT2 у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Проведены систематический поиск и анализ результатов исследований, опубликованных с 2018 по 2021 г. в базах данных Web of Science, Scopus, PubMed/MEDLINE.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, сахарный диабет 2-го типа, ингибиторы SGLT-2, сердечно-сосудистые исходы

Для цитирования: Лаптева А.Е., Насонова С.Н., Жиров И.В., Терешенко С.Н. Ингибиторы SGLT2 и острая декомпенсация сердечной недостаточности, что мы знаем? Терапевтический архив. 2022;94(4):565–571. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201449

REVIEW

SGLT2 inhibitors in acute decompensated heart failure, what do we know?

Anastasiya E. Lapteva^{✉1}, Svetlana N. Nasonova¹, Igor V. Zhirov^{1,2}, Sergey N. Tereshchenko^{1,2}

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;
²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

The current worldwide prevalence of heart failure is growing, while its combination with cardiovascular and other conditions determines a poor prognosis in these patients. Furthermore, acute decompensated heart failure is associated with a low survival rate mostly caused by target organ damage. The effects of early administration of SGLT2 inhibitors on renal function in patients with acute decompensated heart failure are being studied to determine the possibility of improving response to treatment, as well as partial or complete recovery of renal function. The goal of the review was to synthesize currently available evidence for the use of SGLT2 inhibitors in patients with acute decompensated heart failure. A systematic search for studies published from 2018 to 2021 and their analysis was carried out in the following databases: Web of Science, Scopus, PubMed/MEDLINE.

Keywords: chronic heart failure, acute decompensated heart failure, type 2 diabetes mellitus, SGLT2 inhibitors, cardiovascular outcomes

For citation: Lapteva AE, Nasonova SN, Zhirov IV, Tereshchenko SN. SGLT2 inhibitors in acute decompensated heart failure, what do we know? Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(4):565–571. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201449

В настоящее время хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии. Этот синдром является конечной стадией развития большинства кардиологических заболеваний. Распространенность ХСН во всем мире постоянно увеличивается, на 2014 г. стало известно о 26 млн пациентов с данным диагнозом [1]. По данным

отечественных публикаций распространенность ХСН I–IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (НЮНА) за период с 1998 по 2017 г. увеличилась с 6,1 до 8,2%, а ХСН III–IV ФК по НЮНА – с 1,8 до 3,1% [2]. В свою очередь острая декомпенсация ХСН (ОДХСН) сопряжена с крайне неблагоприятным прогнозом и низкой выживаемостью.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Лаптева Анастасия Евгеньевна – аспирант отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». Тел.: +7(925)062-22-96; e-mail: anastasiyalapteva95@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9260-9520

Насонова Светлана Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0002-0920-7417

Жиров Игорь Витальевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», проф. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-4066-2661

Терешенко Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», зав. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-9234-6129

[✉]Anastasiya E. Lapteva. E-mail: anastasiyalapteva95@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9260-9520

Svetlana N. Nasonova. ORCID: 0000-0002-0920-7417

Igor V. Zhirov. ORCID: 0000-0002-4066-2661

Sergey N. Tereshchenko. ORCID: 0000-0001-9234-6129

мостью больных (показатели смертности в течение года после выписки из стационара составляют до 28%). Кроме того, крайне высокая частота повторных госпитализаций таких пациентов резко увеличивает затраты на лечение и реабилитацию этого контингента [3]. Все это приводит к прямым и косвенным потерям, сопоставимым с расходами на оказание помощи больным с острым инфарктом миокарда. При этом именно поражение органов-мишеней является предиктором неблагоприятного прогноза у данной категории пациентов. Кроме поражения органов-мишеней на прогноз пациентов с ХСН влияет и сопутствующая патология. Одним из таких заболеваний является сахарный диабет 2-го типа (СД2). Распространенность сочетания этих патологий определяется около 44% [4]. Более того, среди женщин и мужчин с СД2 риск развития сердечной недостаточности (СН) в 5 и 2,4 раза выше, чем у лиц без СД2 [5]. В такой ситуации терапия, направленная на лечение каждого заболевания в отдельности, должна также положительно влиять на прогноз пациентов, предотвращая сердечно-сосудистые исходы. Не так давно решением этой проблемы стали ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (sodium/glucose cotransporter 2 – SGLT-2). Изучение влияния инициации применения данной группы препаратов в ранние сроки на функцию почек у пациентов с декомпенсацией СН, возможно, улучшит результаты лечения и будет способствовать частичному или полному восстановлению почечной функции.

Мы поставили своей целью описать результаты исследований, посвященных применению ингибиторов SGLT2 у пациентов с ОДХСН, и провели систематический поиск клинических исследований, посвященных изучению влияния ингибиторов SGLT2 на симптомы и прогноз пациентов с ОДХСН, опубликованных с 2018 по 2021 г., в базах данных Web of Science, Scopus, PubMed/MEDLINE. Поиск осуществлялся двумя авторами независимо друг от друга. Исследования проверены на соответствие критериям отбора: язык публикации русский или английский, число включенных в исследование пациентов не менее 50. Ограничения по дизайну исследования не применялись. При поиске использовались следующие ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, сахарный диабет 2-го типа, ингибиторы SGLT-2, chronic heart failure, acute decompensated heart failure, type 2 diabetes mellitus, SGLT2 inhibitors. В наш обзор вошли публикации, наиболее удовлетворяющие заявленной тематике.

Ингибиторы SGLT2 и стабильное течение ХСН

В настоящее время для лечения СД2 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями применяются следующие ингибиторы SGLT-2: канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, сотаглифлозин и эртуглифлозин [6]. Ряд ключевых клинических исследований пациентов с СД2 продемонстрировал способность ингибиторов SGLT2 снижать риск госпитализаций по поводу СН [7–12]. Также в недавно опубликованном метаанализе исследований, посвященных влиянию данной группы препаратов по сравнению с плацебо у пациентов с СД2 на сердечно-сосудистые исходы, в сумме включавших 38 723 участника, показано снижение частоты наступления нефатального инсульта, инфаркта и сердечно-сосудистой смерти (отношение рисков – ОР 0,88), сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,88), госпитализаций по поводу СН (ОР 0,68), смерти по любым причинам (ОР 0,85) [13]. Столь значимые результаты исследований послужили поводом для проведения крупных

клинических исследований, направленных на изучение эффектов ингибиторов SGLT2 у пациентов с ХСН независимо от наличия СД2.

Так, в крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях как для дапа-, так и для эмпаглифлозина доказано снижение риска госпитализаций по поводу СН у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) независимо от наличия СД2. Важно отметить, что терапия данными препаратами хорошо переносилась и эффект наступал вскоре после начала применения [14–17]. Все это послужило поводом для включения дапаглифлозина и эмпаглифлозина в рекомендации по лечению ХСН со сниженной ФВ ЛЖ [6]. Кроме того, при приеме эмпаглифлозина схожие эффекты наблюдались и у пациентов с ХСН с сохранной ФВ ЛЖ [18].

Столь быстрые и значимые эффекты ингибиторов SGLT2 при стабильном течении ХСН послужили поводом к исследованию этой группы препаратов и в когорте пациентов с острой СН ввиду отсутствия терапии, улучшающей клинические исходы у данной категории больных [19].

Ингибиторы SGLT2 и ОДХСН

Первым в своем роде исследованием влияния ингибиторов SGLT2 на клинические исходы у пациентов с ОД ХСН стало рандомизированное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое пилотное исследование EMPA-RESPONSE-AHF (табл. 1). В него включены 80 пациентов с ОДХСН, у 1/3 из них – СД2. Группы разделены поровну, пациенты включались в исследование в течение 24 ч от момента госпитализации. Одной группе пациентов назначен эмпаглифлозин в дозе 10 мг/сут, другой – плацебо. Продолжительность приема препаратов составила 30 дней, оценка безопасности проводилась в течение 60 дней. Первичными конечными точками являлись изменения в визуальной аналоговой шкале одышки, ответ на диуретическую терапию (а именно изменение массы тела при приеме фуросемида), изменение показателя N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), длительность госпитализации. Группы сопоставимы практически по всем параметрам, однако пациенты в группе эмпаглифлозина старше, чаще женского пола и имели более низкий уровень NT-proBNP. Первые три конечные точки оценивались на 4-й день после рандомизации. Вторичными конечными точками являлись безопасность терапии и клинические исходы. Средний возраст пациентов составил 76 лет, 67% пациентов мужского пола, у 47% пациентов регистрировалась впервые возникшая СН, среднее значение ФВ ЛЖ – 36%, среднее значение NT-proBNP составило 5236 пг/мл. По результатам данной работы не выявлено статистически значимого улучшения на фоне приема эмпаглифлозина по сравнению с плацебо всех первичных конечных точек. Тем не менее эмпаглифлозин уменьшал наступление комбинированной конечной точки, включавшей ухудшение течения СН во время госпитализации, требующее интенсификации лечения, повторные госпитализации по поводу СН, смерть от всех причин в течение 60 дней по сравнению с плацебо: 4 (10%) и 13 (33%); $p=0,014$. Диуретический эффект проводимой терапии в течение первых 4 дней применения оказался значительно более выраженным в группе эмпаглифлозина: разница с плацебо – 3449 мл (95% доверительный интервал – ДИ 578–6321); $p<0,01$. Терапия эмпаглифлозином являлась безопасной, хорошо переносилась, не вызывала значимых нежелательных явлений со стороны артериального давления, функции почек. Авторы делают

Таблица 1. Исследования применения ингибиторов SGLT2 у пациентов с ОАХСН

Table 1. Studies on the use of SGLT2 inhibitors in patients with acute decompensation of chronic heart failure

Исследования	EMPA-RESPONSE-AHF	EMPULSE	SOLOIST-WHF	Effect of Empagliflozin as an Add-On Therapy	Comparison of Canagliflozin, Dapagliflozin and Empagliflozin	Efficacy of Continuing SGLT2 Inhibitors on Outcomes in Patients with Acute Decompensated Heart Failure
Авторы, год	Dattman K, Beusekamp JС, Voorsma EM, et al, 2020	Tromp J, Ponikowski P, Salsali A, et al, 2021	Szarek M, Bhatt DL, Steg PG, et al, 2021	Tamaki S, Yamada T, Watanabe T, et al, 2021	Nakagaito M, Joho S, Ushijima R, et al	Nakagaito M, Itamura T, Joho S, et al
Дизайн исследования	Проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое	Проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое	Проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое	Проспективное рандомизированное контролируемое открытое одноцентровое	Проспективное нерандомизированное открытое одноцентровое	Проспективное нерандомизированное открытое одноцентровое
Число пациентов	80	530	1222	59	81	86
Длительность наблюдения	60 дней (прием препарата в течение 30 дней)	90 дней	9 мес	7 дней	7 дней	12 мес
Время включения в исследование	В течение 24 ч от момента госпитализации	Через 24 ч, но не более 5 дней от момента клинической стабилизации	48,8% до выписки, 51,2% после выписки из стационара (в среднем в ближайшие 2 дня)	В течение 96 ч после поступления	После клинической стабилизации	Во время госпитализации по поводу ОАХСН
Сравнимые группы	Группа приема эмпаглифлозина 10 мг/сут, группа приема плацебо	Группа приема эмпаглифлозина 10 мг/сут, группа приема плацебо	Группа приема сотаглифлозина 200 мг/сут, с последующим увеличением до 400 мг, группа приема плацебо	Группа приема эмпаглифлозина 10 мг/сут в добавление к стандартной терапии SGL2, группа приема стандартной терапии SGL2 (все классы препаратов)	Группа приема эмпаглифлозина 10 мг, группа приема дапаглифлозина 5 мг, группа приема канаглифлозина 100 мг/сут	Группа продолжения приема ингибиторов SGLT2 (56 пациентов: 31 – эмпаглифлозин, 14 – дапаглифлозин, 11 – эмпаглифлозин) и группа сравнения (30 пациентов)
ФВ ЛЖ	Любая (средняя в группе эмпаглифлозина 36±17%, в группе плацебо 37±14%)	Любая (средняя в обеих группах – 31%, ФВ ЛЖ>40% у 29% пациентов в группе эмпаглифлозина и у 35% пациентов в группе плацебо)	Любая (средняя в обеих группах – 35%; у около 79% пациентов в обеих группах <50%)	Любая (около 1/2 пациентов в обеих группах имели сниженную ФВ ЛЖ)	Любая (средняя во всех группах около 44%)	Любая (средняя в обеих группах – 41%, ФВ ЛЖ менее 40% у 52% пациентов)
СД2	1/3 пациентов	47% пациентов	Все пациенты	Все пациенты	Все пациенты	Все пациенты
Критерии включения	Возраст старше 18 лет, диагностированная ОАХСН, уровень BNP≥350 мг/мл, NT-proBNP≥1400 мг/мл, лечение петлевыми диуретиками, рСКФ более 30 мл/мин/1,73 м ²	Возраст старше 18 лет, диагностированная ОАХСН, уровень BNP≥400 мг/мл, NT-proBNP≥1600 мг/мл в течение предыдущих 72 ч, лечение петлевыми диуретиками в дозе, как минимум эквивалентной 40 мг фуросемида. Гемодинамически стабильные пациенты: уровень САД≥100 мм рт. ст., отсутствие гипотензии в течение 6 предыдущих часов, отсутствие увеличения дозы внутривенных диуретиков в течение предыдущих 6 ч, отсутствие использования внутривенных инотропных препаратов в течение предыдущих 24 ч или вазодилаторов в течение предыдущих 6 ч	Возраст от 18 до 85 лет, госпитализация по поводу СН, с необходимостью внутривенного введения диуретических препаратов, СД2, уровень BNP≥150 мг/мл, NT-proBNP≥600 мг/мл	Возраст старше 20 лет, диагностированная ОАХСН в течение 24 ч после поступления, рСКФ более 15 мл/мин/1,73 м ² , СД2	Возраст старше 20 лет, ХСН на фоне медикаментозной терапии, диагностированной СД2 с уровнем гликированного гемоглобина на момент поступления ≥6,1%, возможность перорального приема пищи. Гемодинамически стабильные пациенты: уровень САД≥90 мм рт. ст., отсутствие признаков обострения кардиогенного шока, вазопарализации или вазодилаторов в течение 24 ч	Диагностированный СД2 с уровнем гликированного гемоглобина на момент поступления ≥6,1%, прием основных групп препаратов для лечения ХСН. Гемодинамически стабильные пациенты: уровень САД≥90 мм рт. ст., отсутствие признаков обострения вазопарализации или вазодилаторов в течение 24 ч

Таблица 1. Исследования применения ингибиторов SGLT2 у пациентов с ОАХСН (Окончание)
Table 1. Studies on the use of SGLT2 inhibitors in patients with acute decompensation of chronic heart failure (End)

Исследования	EMPA-RESPONSE-AHF	EMPULSE	SOLOIST-WHF	Effect of Empagliflozin as an Add-On Therapy	Comparison of Canagliflozin, Dapagliflozin and Empagliflozin	Efficacy of Continuing SGLT2 Inhibitors on Outcomes in Patients with Acute Decompensated Heart Failure
Первичные конечные точки	Величина изменения в визуальной аналоговой шкале одышки, ответ на диуретическую терапию (а именно изменение массы тела при приеме фуросемида), величина изменения показателя NT-proBNP, длительность госпитализации. Через 4 дня от момента рандомизации между группами не наблюдались статистически значимых различий	Комбинированная конечная точка, включающая смерть по всем причинам, события, связанные с СН (госпитализации по поводу СН, попадания в отделение неотложной помощи по поводу острой СН, незапланированные амбулаторные визиты), время до первого события, связанного с СН, и изменения в Канзасском опроснике для больных кардиомиопатиями. У пациентов, принимавших эмпаглифлозин, по сравнению с теми, кто принимал плацебо, на 36% чаще наблюдались клинические преимущества лечения. Клиническая польза составила 53,9% в группе эмпаглифлозина по сравнению с 39,7% в группе плацебо (win ratio 1,36 для эмпаглифлозина [95% ДИ 1,09–1,68]; $p=0,0054$)	Общее количество случаев сердечно-сосудистой смерти, госпитализаций по поводу СН и попадания в отделение неотложной помощи по поводу острой СН. В группе приема эмпаглифлозина количество случаев наступления первичной конечной точки по сравнению с плацебо на 33% меньше [51,0 события/100 пациенто-лет в группе эмпаглифлозина и 76,3 события/100 пациенто-лет в группе плацебо (ОР 0,67, 95% ДИ 0,52–0,85, $p<0,001$)]	Величина изменения уровня NT-proBNP в крови, определявшая степень компенсации СН. Уровень NT-proBNP через 7 дней от момента рандомизации значительно ниже в группе эмпаглифлозина ($p=0,040$)	Величина изменения уровня NT-proBNP в крови, определявшая степень компенсации СН. Уровень NT-proBNP через 7 дней от момента рандомизации значительно ниже в группе эмпаглифлозина ($p=0,040$)	Повторные незапланированные госпитализации по поводу СН. В группе продолженного лечения в течение года наблюдения отмечалось меньшее количество повторных госпитализаций по поводу СН, чем в группе прекращения лечения (24 и 39%, $p=0,008$), ОР 0,29 (ДИ 0,10–0,85)
Основные вторичные конечные точки	По эффективности – ухудшение течения СН во время госпитализации, требующее интенсификации лечения, смерть от всех причин и/или повторные госпитализации по поводу СН на 30 и 60-й дни от момента рандомизации. По безопасности – различные нежелательные явления	Общее количество случаев госпитализаций по поводу СН и попаданий в отделение неотложной помощи по поводу острой СН. Общее количество случаев сердечно-сосудистой смерти, общее количество случаев смерти по всем причинам	Общее количество случаев госпитализаций по поводу СН и попаданий в отделение неотложной помощи по поводу острой СН. Общее количество случаев сердечно-сосудистой смерти, общее количество случаев смерти по всем причинам	Величина изменения уровня BNP, мочевой кислоты, норэпинефрина плазмы, объема плазмы крови, измеренная по специальной формуле, количество случаев гемоконцентрации (увеличение гематокрита $\geq 3\%$ от начального уровня), случаев ухудшения почечной функции (увеличение креатинина сыворотки крови $\geq 0,3$ мг/дл от исходного уровня)	Общее количество случаев сердечно-сосудистой смерти, величина изменения уровня BNP, rCKF	Общее количество случаев сердечно-сосудистой смерти, величина изменения уровня BNP, rCKF
Статистически значимые различия	В группе приема эмпаглифлозина: наступление комбинированной конечной точки по эффективности в течение 60 дней наблюдалось значительно реже по сравнению с плацебо [4 (10%) и 13 (33%); $p=0,014$]. Диуретический эффект проводимой терапии в течение первых 4 дней применения оказался значительно более выраженным в группе эмпаглифлозина: разница с плацебо – 3449 мл (95% ДИ 578–6321); $p<0,01$ *Изменения почечной функции, артериального давления на 4-й день от момента госпитализации статистически значимо не различались между группами	В группе приема эмпаглифлозина: – реже наблюдались смерти по всем причинам (4,2% в группе эмпаглифлозина и 8,3% в группе плацебо), события, связанные с СН (10,6% в группе эмпаглифлозина и 14,7% в группе плацебо); – улучшение по Канзасскому опроснику для больных кардиомиопатиями через 90 дней лечения на 4,5 балла ($p=0,035$); – реже наблюдалась острая почечная недостаточность (7,7% в группе эмпаглифлозина и 12,1% в группе плацебо); – отмечалось более значительное изменение массы тела (-1,5 кг в группе эмпаглифлозина по сравнению с группой плацебо; $p=0,014$); – время до наступления первой смерти по всем причинам или события, связанного с СН, оказалось значительно большим (ОР 0,65, 95% ДИ 0,43–0,99, $p=0,0423$). *Время до наступления первой сердечно-сосудистой смерти или время события, связанного с СН, статистически значимо не различались между группами	В группе приема эмпаглифлозина: – количество случаев госпитализаций по поводу СН и попаданий в отделение неотложной помощи по поводу острой СН по сравнению с плацебо на 36% меньше: 40,4 события/100 пациенто-лет в группе эмпаглифлозина и 63,9 события/100 пациенто-лет в группе плацебо (ОР 0,64, 95% ДИ 0,49–0,83, $p<0,001$); – госпитализованы более 1 раза меньше число пациентов (16,3 и 22,1% соответственно); – показатель количества дней жизни, проведенных вне больницы, на 3% выше, чем в группе плацебо (ОР 1,03, 95% ДИ 1,00–1,06; $p=0,027$); – на каждые 100 дней наблюдения пациенты жили и находились вне больницы на 3%, или на 2,9 дня, больше, чем в группе плацебо (91,8 и 88,9 дня). Разница между группами в изменении rCKF составила -0,16 мл/мин/1,73 м ² (95% ДИ -1,30–0,98) в пользу группы плацебо. *Количество случаев сердечно-сосудистой смерти, смерти по всем причинам статистически значимо не различались между группами	В группе приема эмпаглифлозина: – объем мочи, а также экскреция натрия и глюкозы с мочой в течение первых 24 ч оказались значительно выше: – уровень BNP через 7 дней от момента рандомизации оказался значительно ниже ($p=0,008$); – количество случаев гемоконцентрации через 7 дней от момента рандомизации оказалось выше (ОШ 3,84, 95% ДИ 1,24–11,92, $p=0,020$); – объем плазмы крови через 7 дней после рандомизации оказался значительно ниже ($p=0,017$); – уровень мочевой кислоты в крови через 7 дней от момента рандомизации оказался значительно ниже ($p<0,001$). *Ухудшение почечной функции, уровень норэпинефрина статистически значимо не различались между группами	Концентрация альдостерона в плазме крови через 7 дней после начала терапии значительно выше в группах эмпаглифлозина и каналифлозина ($p<0,01$) в отличие от группы дапаглифлозина. Уровень норэпинефрина в плазме крови через 7 дней после начала терапии оказался значительно повышен только в группе эмпаглифлозина ($p<0,01$). *Между 3 группами не отмечено значимых различий в частоте нежелательных явлений, а также в клинических параметрах	Повторные незапланированные госпитализации по поводу СН. В группе продолженного лечения в течение года наблюдения отмечалось меньшее количество повторных госпитализаций по поводу СН, чем в группе прекращения лечения (24 и 39%, $p=0,008$), ОР 0,29 (ДИ 0,10–0,85)

Примечание. САД – систолическое артериальное давление, p – p -value, уровень значимости.

вывод, что необходимы более крупные исследования, посвященные этой тематике, а также подчеркивают ограничения своей работы, связанные с включением в исследование определенной когорты пациентов с ОДХСН, что может осложнить интерпретацию результатов на всю популяцию таких пациентов. Наконец, не разработано стандартизированного протокола для стационарного лечения ОДХСН, а также протокола введения диуретической терапии, что за счет индивидуальных различий в лечении этих пациентов могло повлиять на результаты исследования [20].

В заранее спланированном субанализе экскреции натрия и глюкозы у пациентов данного исследования эти показатели измерялись ежедневно в течение первых 96 ч после включения в исследование, а также на 30-й день. Объем диуретической терапии не отличался у пациентов обеих групп. Эмпаглифлозин увеличивал фракционную экскрецию глюкозы, достигая максимума через 24 ч от начала терапии (21,8 и 0,1%; $p < 0,001$), не влияя на концентрацию глюкозы в плазме, осмоляльность мочи и не изменяя фракционную экскрецию натрия и хлоридов. Однако эмпаглифлозин увеличивал осмоляльность плазмы ($p = 0,049$). Кроме того, в группе эмпаглифлозина по сравнению с плацебо чаще наблюдалось снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) в ранние сроки (-10 ± 12 и -2 ± 12 мл/мин/1,73 м²; $p = 0,009$). Однако в течение 30 дней происходило восстановление данного показателя. Все это свидетельствует о том, что у пациентов с ОДХСН эмпаглифлозин стимулирует осмотический диурез не за счет натрийуреза, а посредством увеличения глюкозурии [21].

Также при субанализе данных исследования EMPA-RESPONSE-AHF изучено влияние эмпаглифлозина на экскрецию калия с мочой. Изначально концентрация калия в крови у пациентов обеих групп не отличалась и составляла в среднем 3,9 ммоль/л, также не отличалась и концентрация калия в моче. Эмпаглифлозин не изменял фракционную экскрецию калия в течение первых 96 ч с момента его назначения, несмотря на первоначальное снижение рСКФ у пациентов с острой СН. Аналогичным образом эмпаглифлозин не изменял концентрацию калия в сыворотке крови. Однако отмечено, что инициация терапии антагонистами минералокортикоидных рецепторов во время госпитализации у пациентов, получавших эмпаглифлозин, производилась реже по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Это может объясняться настороженностью врачей ввиду начального снижения рСКФ у пациентов группы лечения [22].

В ноябре 2021 г. представлены результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования EMPULSE. В данной работе изучалось раннее применение эмпаглифлозина в дозе 10 мг/сут у пациентов, госпитализированных по причине острой СН вне зависимости от ФВ ЛЖ и СД2. В исследование включены 530 пациентов после стабилизации состояния, средний возраст – 71 год, наблюдение составило 90 дней. У пациентов, принимавших эмпаглифлозин, на 36% чаще наблюдались клинические преимущества лечения, выраженные в снижении смерти по всем причинам, событий, связанных с СН, в том числе госпитализаций, а также улучшении качества жизни. Кроме того, у этой группы пациентов отмечалось более значительное снижение массы тела. Важно отметить, что во время всего периода наблюдения у пациентов не отмечено кетоацидоза, гипотонии или других проблем с безопасностью применения препарата. При этом уровень рСКФ, снижавшийся в начальном периоде, восстанавливался к 15-му дню применения эмпаглифлозина [23, 24].

Еще одним исследованием влияния ингибиторов SGLT, а именно сотаглифлозина (неселективного ингибитора SGLT-1 и SGLT-2), на количество дней жизни, проведенных вне больницы, стало исследование SOLOIST-WHF. Результаты данного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового исследования представлены в 2021 г. В нем участвовали 1222 пациента с СД2 и ХСН как со сниженной, так и с сохраненной ФВ ЛЖ, которых в недавнем времени госпитализировали по поводу ОДХСН. Препарат назначался либо в процессе госпитализации после стабилизации состояния и перевода на пероральный прием диуретических препаратов, либо в течение 3 дней после выписки из стационара в дозировке 200 мг с увеличением дозы до 400 мг/сут при отсутствии противопоказаний. В течение среднего периода наблюдения, составившего 9 мес, показано статистически значимое снижение общего количества случаев сердечно-сосудистой смерти, госпитализаций по поводу СН и попадания в отделение неотложной помощи по поводу острой СН по сравнению с плацебо на 33% [51,0 события/100 пациенто-лет в группе сотаглифлозина и 76,3 события/100 пациенто-лет в группе плацебо (ОР 0,67, 95% ДИ 0,52–0,85, $p = 0,0009$)]. Несмотря на то, что число пациентов, госпитализированных по крайней мере 1 раз, не отличалось среди исследуемых групп (38,5% в группе сотаглифлозина и 41,4% в группе плацебо), в группе сотаглифлозина госпитализировано более 1 раза оказалось меньшее число пациентов (16,3 и 22,1% соответственно). Также отмечалось улучшение показателей качества жизни. Стоит отметить, что исследование завершили раньше ввиду недостаточного финансирования из-за начавшейся пандемии COVID-19 с изменением изначально запланированной первичной конечной точки. К другим ограничениям исследования авторы относят отсутствие сведений о причинах госпитализации пациентов за исключением ОДХСН. SOLOIST-WHF стало первым крупным рандомизированным контролируемым исследованием, продемонстрировавшим, что иницирование терапии ингибиторами SGLT2 у пациентов с ОДХСН после стабилизации состояния безопасно и эффективно независимо от ФВ ЛЖ [25].

Группой ученых из Японии проведено небольшое рандомизированное контролируемое исследование эффектов добавления эмпаглифлозина к стандартной терапии ОДХСН и СД2. Препарат назначался пациентам впервые в дозе 10 мг/сут в течение 96 ч от момента госпитализации. Всего включены 62 пациента независимо от ФВ ЛЖ, при этом в обеих группах не отмечено существенных отличий по возрасту, уровню NT-proBNP в крови, ФВ ЛЖ, показателю гематокрита, уровню креатинина. Также практически все пациенты имели либо нормальную массу тела, либо избыточную. Исследование прекращено ранее назначенного срока ввиду начала пандемии COVID-19. В данной работе эмпаглифлозин при добавлении к стандартной терапии СД2 у пациентов с острой декомпенсацией СН продемонстрировал способность потенцировать диуретический эффект, быстрее приводя к компенсации ХСН, без повышенного риска ухудшения почечной функции или повышения симпатической активности. Кроме того, продемонстрировано значимое снижение уровня мочевой кислоты у данной группы пациентов. Все это может указывать на один из механизмов действия данной группы препаратов при ОДХСН – как осмотический диуретик, снижающий преднагрузку. Также, по мнению авторов, за счет снижения уровня натрийуретических пептидов и гемоконцентрации эмпаглифлозин может ассоциироваться с лучшим прогнозом у данных пациентов [26].

В другом проспективном нерандомизированном одноцентровом открытом исследовании у пациентов ОДХСН и СД2 сравнивались эффекты приема эмпаглифлозина в дозе 10 мг, дапаглифлозина в дозе 5 мг и канаглифлозина в дозе 100 мг/сут. После достижения клинически стабильного состояния пациентам назначался один из этих препаратов на 7-дневный период. В исследовании принял участие 81 пациент, при этом все пациенты госпитализированы по поводу декомпенсации ХСН вне зависимости от ФВ ЛЖ. Во всех трех группах отмечалось значимое увеличение глюкозурии, снижение массы тела, артериального давления и частоты сердечных сокращений через 7 дней от начала приема ингибиторов SGLT-2, однако между сравниваемыми препаратами не наблюдалось различий ($p>0,05$). Объем выделяемой мочи увеличивался в 1-й день наблюдения и возвращался к исходному уровню на 7-й день в каждой из групп. При приеме любого из 3 препаратов на 7-й день выявлены значительное снижение уровня NT-proBNP и повышение активности ренина плазмы. Однако концентрация альдостерона в плазме крови значительно повышена в группах эмпаглифлозина и канаглифлозина ($p<0,01$) в отличие от группы дапаглифлозина. Кроме того, уровень норадреналина в плазме крови значительно повышен только в группе эмпаглифлозина ($p<0,01$). Также между тремя группами не выявлено значимых различий в частоте наступления нежелательных явлений. Таким образом, в данном исследовании выявлены некоторые различия в нейрогуморальном ответе при приеме разных ингибиторов SGLT2 [27].

Группой авторов во главе также с М. Nakagaito проведено другое проспективное нерандомизированное одноцентровое открытое исследование. Его целью стала оценка эффективности продолжения терапии ингибиторами SGLT2, назначенными пациентам с СД2 во время госпитализации по поводу ОДХСН. В исследовании приняли участие 86 пациентов, которые получали ингибиторы SGLT2 до выписки из стационара, далее 56 пациентов продолжили прием препаратов (31 – эмпаглифлозин, 14 – дапаглифлозин, 11 – эмпаглифлозин), 30 – прекратили. Пациенты обеих групп сопоставимы по клиническим характеристикам, однако в группе продолженного лечения пациенты моложе, у них отмечались более высокие уровни гематокрита и альбумина. В группе продолженного лечения в течение года наблюдения отмечалось меньшее количество повторных госпитализаций по поводу СН, чем в группе прекращения лечения (24 и 39%, $p=0,008$), ОР 0,29 [ДИ 0,10–0,85]. Количество случаев сердечно-сосудистой смерти статистически значимо не различалось между группами. Также оценивалось усредненное по времени процентное изменение уровня мозгового натрийуретического пептида – BNP (–13,3% в группе прекращения лечения и +53,7% в группе лечения; $p=0,048$). Однако между группами не получено значимых различий в уровне рСКФ за период наблюдения. Данные результаты являются весьма обнадеживающими, однако для их подтверждения требуется проведение ран-

домизированных исследований с большим числом пациентов [28].

В 2021 г. ожидаются результаты другого рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования II фазы EMPAG-HF. В нем будет продемонстрирован эффект раннего назначения эмпаглифлозина в дозе 25 мг у пациентов с ОДХСН на диурез и почечные исходы [29]. Также в настоящее время проводится несколько рандомизированных плацебо-контролируемых исследований дапаглифлозина (DICTATE-AHF, DAPA ACT HF-TIMI 68) в качестве терапии острой СН, результаты которых будут опубликованы в 2022 и 2023 г. [30, 31].

Заключение

Безусловно, успехи в применении ингибиторов SGLT2 и обнаружение многих изначально не предполагавшихся эффектов данной терапии вызывают большой интерес и являются предпосылкой к проведению дальнейших клинических исследований. Важными особенностями этих препаратов представляются их безопасность и возможность использования в разных клинических ситуациях. В настоящее время из всех ингибиторов SGLT2 наибольшую доказательную базу по применению у пациентов с острой декомпенсацией СН имеет эмпаглифлозин. Принимая во внимание данные исследования EMPULSE, влияние данной группы препаратов на клинические исходы у пациентов с острой СН представляется крайне интересным для дальнейшего тщательного изучения.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов
ДИ – доверительный интервал
Ингибиторы SGLT2 (sodium/glucose cotransporter 2) – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа
ОДХСН – острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности
ОР – отношение рисков
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

САД – систолическое артериальное давление
СД2 – сахарный диабет 2-го типа
СН – сердечная недостаточность
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
BNP – мозговой натрийуретический пептид
NT-proBNP – N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2017;3(1):7-11. DOI:10.15420/cfr.2016.25:2
2. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4-14 [Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2021;61(4):4-14 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2021.4.n1628
3. Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni AP, et al. Acute heart failure congestion and perfusion status – impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes; insights from the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(11):1338-52. DOI:10.1002/ehj.1492
4. Echouffo-Tcheugui JB, Xu H, DeVore AD, et al. Temporal trends and factors associated with diabetes mellitus among patients hospitalized with heart failure: Findings from Get With The Guidelines-Heart Failure registry. *Am Heart J*. 2016;182:9-20. DOI:10.1016/j.ahj.2016.07.025
5. Fonarow GC. Diabetes medications and heart failure: recognizing the risk. *Circulation*. 2014;130(18):1565-7. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012883
6. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. DOI:10.1093/eurheartj/ehab368
7. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-28. DOI:10.1056/NEJMoa1504720
8. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644-57. DOI:10.1056/NEJMoa1611925
9. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-306. DOI:10.1056/NEJMoa1811744
10. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380:347-57. DOI:10.1056/NEJMoa1812389
11. Cannon CP, McGuire DK, Pratley R, et al. Design and baseline characteristics of the eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety CardioVascularoutcomestrial (VERTIS-CV). *Am Heart J*. 2018;206:11-23. DOI:10.1016/j.ahj.2018.08.016
12. Cosentino F, Cannon CP, Cherney DZI, et al. Efficacy of Ertugliflozin on Heart Failure-Related Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Results of the VERTIS CV Trial. *Circulation*. 2020;142(23):2205-15. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050255
13. Arnott C, Li Q, Kang A, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(3):e014908. DOI:10.1161/JAHA.119.014908
14. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. DOI:10.1056/NEJMoa1911303
15. Nassif ME, Windsor S, Tang F, et al. Dapagliflozin effects on biomarkers, symptoms, and functional status in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the DEFINE-HF trial. *Circulation*. 2019;140(18):1463-76. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042929
16. Packer M, Butler J, Filippatos GS, et al. Evaluation of the effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality of patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Reduced trial. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:1270-8. DOI:10.1002/ehj.1536
17. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-24. DOI:10.1056/NEJMoa2021190
18. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-61. DOI:10.1056/NEJMoa2107038
19. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. DOI:10.1093/eurheartj/ehab368
20. Damman K, Beusekamp JC, Boersma EM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail*. 2020;22(4):713-22. DOI:10.1002/ehj.1713
21. Boersma EM, Beusekamp JC, Ter Maaten JM, et al. Effects of empagliflozin on renal sodium and glucose handling in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(1):68-78. DOI:10.1002/ehj.2066
22. Beusekamp JC, Tromp J, Boersma EM, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on potassium handling in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(6):1049-52. DOI:10.1002/ehj.2197
23. Tromp J, Ponikowski P, Salsali A, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition in patients hospitalized for acute decompensated heart failure: rationale for and design of the EMPULSE trial. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(5):826-34. DOI:10.1002/ehj.2137
24. Bavry AA, Bhatt DL. Empagliflozin in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure – EMPULSE. November 14, 2021. Available at: <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Clinical-Trials/2021/11/12/00/29/EMPULSE>. Accessed: 06.12.2021.
25. Szarek M, Bhatt DL, Steg PG, et al. Effect of Sotagliflozin on Total Hospitalizations in Patients With Type 2 Diabetes and Worsening Heart Failure: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2021;174(8):1065-72. DOI:10.7326/M21-0651
26. Tamaki S, Yamada T, Watanabe T, et al. Effect of Empagliflozin as an Add-On Therapy on Decongestion and Renal Function in Patients With Diabetes Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure: A Prospective Randomized Controlled Study. *Circ Heart Fail*. 2021;14(3):e007048. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007048
27. Nakagaito M, Joho S, Ushijima R, et al. Comparison of Canagliflozin, Dapagliflozin and Empagliflozin Added to Heart Failure Treatment in Decompensated Heart Failure Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Circ Rep*. 2019;1(10):405-13. DOI:10.1253/circrep.CR-19-0070
28. Nakagaito M, Imamura T, Joho S, et al. Efficacy of Continuing SGLT2 Inhibitors on Outcomes in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *Int Heart J*. 2021;62(4):885-90. DOI:10.1536/ihj.21-022
29. Effects of Empagliflozin on Diuresis and Renal Function in Patients With Acute Decompensated Heart Failure (EMPAG-HF). ClinicalTrials.gov. August 7, 2019. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04049045>. Accessed: 06.12.2021.
30. Cox ZL, Collins SP, Aaron M, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in acute heart failure: Rationale and design of the DICTATE-AHF trial. *Am Heart J*. 2021;232:116-24. DOI:10.1016/j.ahj.2020.10.071
31. Dapagliflozin and Effect on Cardiovascular Events in Acute Heart Failure – Thrombolysis in Myocardial Infarction 68 (DAPA ACT HF-TIMI 68). ClinicalTrials.gov. April 27, 2020. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04363697>. Accessed: 06.12.2021.

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.12.2021



Значение дефицита железа при хронической сердечной недостаточности

Т.М. Ускач[✉]

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

При хронической сердечной недостаточности (ХСН) дефицит железа встречается в среднем у 1/2 пациентов, и его частота различается в зависимости от исследуемых групп. Наличие дефицита железа ограничивает эритропоэз, что приводит к развитию анемии с течением времени у пациентов с ХСН, независимо от пола, расы и фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Наблюдательные исследования демонстрируют более высокую распространенность железодефицита у женщин при повышении функционального класса ХСН по шкале Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, снижении ФВЛЖ, повышении уровня мозгового натрийуретического пептида и высокочувствительного С-реактивного белка. Дефицит железа и анемия у пациентов с ХСН независимо связаны со снижением способности к физической нагрузке, повторными госпитализациями по поводу ХСН, повышением общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Клиническая значимость дефицита железа диктует необходимость диагностики показателей обмена железа у всех пациентов с ХСН. Современные рекомендации по диагностике и лечению ХСН указывают на необходимость определения уровня ферритина и насыщения трансферрина у всех пациентов с подозрением на диагноз сердечной недостаточности. Исследования по применению пероральных препаратов для лечения дефицита железа у пациентов с ХСН демонстрируют их низкую эффективность для коррекции данного состояния. В то же время добавление препаратов внутривенного железа к терапии ХСН безопасно, улучшает симптоматику, переносимость физических нагрузок и качество жизни пациентов с ХСН со сниженной ФВЛЖ и дефицитом железа, что показано как в международных плацебо-контролируемых исследованиях, так и в метаанализах. В настоящее время назначение карбоксимальтозата железа следует рассматривать для улучшения симптомов ХСН, повышения толерантности к физической нагрузке и качества жизни у пациентов с ХСН и ФВЛЖ<45%. Также терапия внутривенным железом способствует снижению повторных госпитализаций по поводу ХСН у пациентов с ФВЛЖ<50%, недавно госпитализированных по поводу ухудшения ХСН.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, дефицит железа, внутривенное железо

Для цитирования: Ускач Т.М. Значение дефицита железа при хронической сердечной недостаточности. Терапевтический архив. 2022;94(4):572–578. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201451

REVIEW

Management of iron deficiency in chronic heart failure

Tatiana M. Uskach[✉]

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;
Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Iron deficiency is frequent in patients with chronic heart failure (CHF) with a prevalence of 50%, and its frequency varies depending on the study groups. The presence of iron deficiency limits erythropoiesis, leading to the development of anemia over time in patients with CHF, regardless of gender, race, and left ventricular ejection fraction (LVEF). Observational studies demonstrate a higher prevalence of iron deficiency in women and in patients with higher NYHA (New York Heart Association) functional class, decreased LVEF, increased brain natriuretic peptide (NT-proBNP), or increased high-sensitivity C-reactive protein. Iron deficiency and anemia in patients with CHF are independently associated with a decreased exercise capacity, hospitalizations for CHF, an increase in overall mortality and mortality from cardiovascular diseases. The clinical significance of iron deficiency requires the need to diagnose iron metabolism in all patients with CHF. Current guidelines for the diagnosis and treatment of CHF indicate the need to determine the level of ferritin and saturation of transferrin in all patients with a suspected diagnosis of heart failure. The use of oral iron therapy in patients with CHF demonstrates its low efficacy in correcting this condition according to the clinical trials. At the same time the use of intravenous iron therapy is safe and improves symptoms, exercise capacity and quality of life in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency, which has been shown both in international placebo-controlled trials and meta-analyses. The use of iron carboxymaltose should improve CHF symptoms, exercise capacity and quality of life in patients with CHF and LVEF<45%. Intravenous iron therapy has also been shown to reduce readmissions for CHF in patients with an LVEF<50% who have recently been hospitalized for worsening CHF.

Keywords: heart failure, iron deficiency, intravenous iron therapy

For citation: Uskach TM. Management of iron deficiency in chronic heart failure. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(4):572–578. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201451

Введение

Анемия и дефицит железа являются частыми коморбидными состояниями у пациентов с сердечной недостаточностью (СН). Они влияют на качество жизни и снижают толерантность к физической нагрузке [1, 2].

Распространенность анемии у пациентов с хронической СН (ХСН) существенно превышает частоту анемии в популяции в целом. Снижение уровня гемоглобина при СН отражает нарушение баланса нейрогормональных систем, которое происходит при декомпенсации ХСН. Этиология

Информация об авторе / Information about the author

[✉]Ускач Татьяна Марковна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», проф. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. Тел.: +7(495)414-68-38; e-mail: tuskach@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4318-0315

[✉]Tatiana M. Uskach. E-mail: tuskach@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4318-0315

анемии при ХСН во многих случаях неясна, но можно говорить о воспалении как основном компоненте, потому что иммунная активация и повышение уровня циркулирующих цитокинов наблюдаются у пациентов с прогрессирующим ХСН [1].

Принято считать, что клинические проявления дефицита железа присутствуют только при наличии анемии. Однако снижение уровня гемоглобина может быть рассмотрено как исход процесса истощения запасов железа [3, 4]. В то же время железодефицитное состояние является достаточно распространенным в популяции метаболическим нарушением [5, 6]. У пациентов с ХСН его частота различается в зависимости от тяжести исследуемой группы и примерно составляет 50% [7]. Дефицит железа является одной из основных причин анемии у этих больных, независимо от пола, расы и фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) [8, 9].

Дефицит железа часто выявляется как осложнение многих хронических заболеваний и может протекать с сопутствующей анемией или без нее [10–12]. Более 40% больных с ХСН без анемии или нарушений гематологических показателей обнаруживают лабораторные аномалии истощенных запасов железа [13]. Как ключевой микронутриент для метаболических процессов железо является неотъемлемым компонентом значительного количества структурных и функциональных белков, играющих важную роль в большинстве биологических процессов [14].

Пациенты с ХСН имеют склонность к развитию дефицита железа по причине истощения запасов железа или в результате нарушения метаболизма железа вследствие воспалительных процессов, сопровождающих течение ХСН [15, 16]. Дефицит железа может быть вызван недостаточным всасыванием железа или хроническими кровопотерями, что приводит к снижению запасов в депо железа, называемому абсолютным, или истинным, что отражается низкими концентрациями циркулирующего железа и запасающего железа белка ферритина.

Дефицит железа также может быть следствием воспалительных изменений гомеостаза железа, приводящих к нарушению всасывания и транспорта железа и отражающих низкий уровень циркулирующего железа при нормальной концентрации ферритина (функциональный дефицит железа). При ХСН происходит активация провоспалительных цитокинов, которые блокируют абсорбцию железа в кишечнике, что приводит к ретикулоэндотелиальному блоку [17–19]. В любом случае наличие дефицита железа ограничивает эритропоэз, что приводит к развитию анемии с течением времени [1, 20].

Длительный дефицит железа у пациентов с ХСН может иметь значительные клинические последствия, не только непосредственно связанные с нарушением эритропоэза, но также связанные с изменениями окислительного метаболизма и иммунных механизмов клеток [21, 22]. Дефицит железа у пациентов, даже при отсутствии снижения гемоглобина, сопровождается нарушением аэробного метаболизма, способствует усугублению клинической симптоматики ХСН и потере качества жизни. Кроме того, дефицит железа и анемия у пациентов с ХСН независимо связаны со снижением способности к физической нагрузке, с повторными госпитализациями по поводу ХСН и повышением общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [7, 23]. В то же время коррекция дефицита железа улучшает когнитивные функции и переносимость физической нагрузки, приводит к компенсации состояния [24, 25].

Распространенность дефицита железа при ХСН

Наблюдательные исследования указывают на высокую частоту развития дефицита железа у пациентов с ХСН со сниженной ФВЛЖ (ХСНнФВ) в различных географических районах, включая Европу, Северную Америку, Азию и Восточную Африку, а также демонстрируют более высокую распространенность железодефицита у женщин при повышении функционального класса (ФК) ХСН по NYHA (New York Heart Association Classification, шкала Нью-Йоркской кардиологической ассоциации), снижении ФВЛЖ, повышении NT-proBNP и высокочувствительного С-реактивного белка [26–29].

За последние несколько лет проведено большое количество исследований, демонстрирующих высокую распространенность нарушений обмена железа как у пациентов со стабильной ХСН, так и при декомпенсации. В проспективный наблюдательный регистр PReP включены 1198 амбулаторных пациентов с ХСН и ФВЛЖ < 45% в Германии. Женщин всего 26%. Дефицит железа выявлен у 509 (43%) участников регистра, при этом никому из пациентов ранее этот диагноз не устанавливался и препараты железа не назначались. В сравнении с пациентами без дефицита железа эти больные имели меньшую массу тела ($p=0,01$), более низкий уровень гемоглобина ($p<0,0001$), более высокое количество тромбоцитов ($p<0,0001$) [8]. У пациентов с железодефицитом наблюдалось более тяжелое течение ХСН: значимо выше ФК ХСН по NYHA ($p=0,0003$) и уровни натрийуретических пептидов ($p=0,01$ для BNP, $p=0,0015$ для NT-proBNP). Различий по возрасту, частоте сердечных сокращений в покое, артериальному давлению, ФВЛЖ, уровню С-реактивного белка и креатинина в зависимости от наличия или отсутствия железодефицита в данном регистре не выявлено. Также не выявлено различий в отношении наличия артериальной гипертензии, сахарного диабета, почечной дисфункции или хронической обструктивной болезни легких. Анемия выявлена только у 19% пациентов, ранее об этом состоянии знали всего 10%, при этом только каждый второй пациент имел одновременно дефицит железа. Наличие анемии оказалось независимым предиктором снижения толерантности к физической нагрузке (отношение рисков – ОР 1,94, 95% доверительный интервал – ДИ 1,36–2,77, $p=0,0003$) [8].

В одноцентровом проспективном исследовании, проведенном в Бельгии с участием 1197 пациентов (71% мужчин) с различной ФВЛЖ, оценены исходный статус обмена железа и уровень гемоглобина. Общая распространенность дефицита железа составила 53% (50% при ХСНнФВ, 61% при ХСН с умеренно сниженной ФВЛЖ, 64% при ХСН с сохраненной ФВЛЖ), анемия выявлена всего у 36%. Среди пациентов с дефицитом железа только у 42% отмечалось снижение гемоглобина согласно критериям анемии Всемирной организации здравоохранения. Распространенность дефицита железа выше у пациентов с острой СН (ОСН) по сравнению с пациентами с ХСН (63% против 50%, $p<0,001$). Дефицит железа коррелировал с более низким потреблением кислорода у пациентов с ХСН, независимо от ФВЛЖ, при этом связь сильнее, чем для анемии ($p<0,001$) [30].

В проспективное исследование дефицита железа у пациентов с декомпенсированной ХСН, проведенное в 46 клиниках Франции, включены пациенты с документированной ХСН и незапланированной госпитализацией по поводу СН [31]. Пациенты включались последовательно, при соотношении мужчин и женщин 1:1. Всего статус обмена железа оценен у 832 пациентов (411 мужчин и 421 жен-

щина). У большинства пациентов выявлена систолическая дисфункция, сохраненную ФВЛЖ имели 16% мужчин и 36% женщин. Дефицит железа зарегистрирован у 69% (95% ДИ 64–73) мужчин и 75% (95% ДИ 71–79) женщин. Высокая частота железодефицита сохранялась на протяжении всей госпитализации: день 0 – 82%, день 1 – 70%, день 2 – 72%, день 3 – 75%, день 4 и позже – 59%. Дефицит железа распространен как у пациентов без анемии (мужчины – 57%, женщины – 79%), так и при наличии анемии (мужчины – 74%, женщины – 72%). Среди пациентов с сохраненной ФВЛЖ 60% мужчин и 74% женщин страдали от дефицита железа. В многофакторном логистическом регрессионном анализе выявлено, что с дефицитом железа независимо связаны у мужчин анемия (отношение шансов – ОШ 2,02, 95% ДИ 1,30–3,14, $p=0,0019$) и антитромбоцитарная терапия (ОШ 1,94; 95% ДИ 1,26–2,98, $p=0,0026$), у женщин – сахарный диабет (ОШ 1,92; 95% ДИ 1,08–3,42, $p=0,0267$) и низкий уровень С-реактивного белка (ОШ 0,34, 95% ДИ 0,16–0,72, $p=0,0049$). Напротив, биомаркеры СН (BNP или NT-proBNP), ФК по NYHA и ФВЛЖ не связаны с железодефицитом [31]. В данном исследовании у госпитализированных по поводу декомпенсации СН пациентов наблюдалась значительно более высокая частота железодефицита по сравнению с данными, полученными среди амбулаторных пациентов в других исследованиях. Полученная высокая распространенность дефицита железа у пациентов с декомпенсацией СН обуславливает необходимость тщательного скрининга и определения показателей обмена железа всем госпитализированным пациентам.

Часто даже при стационарном лечении не проводится полноценная диагностика дефицита железа у пациентов с ХСН. В связи с этим можно предположить, что истинная распространенность данного состояния значительно выше, чем принято считать. Так, в исследовании с применением персонализированного подхода к обследованию и лечению пациентов после декомпенсации ХСН более чем у 60% выявлен дефицит железа [32], что еще больше подчеркивает важность исследовательской деятельности для понимания этиологии и распространенности данного состояния при СН.

Прогностическое влияние дефицита железа на течение СН

Дефицит железа связан с ухудшением клинических исходов, включая смертность от всех причин, госпитализации по поводу СН и плохую переносимость физической нагрузки у пациентов с ХСН и ФВ, независимо от наличия или отсутствия анемии [13, 27].

В когортном исследовании, включавшем 1506 пациентов из Польши, Испании и Нидерландов, изучено влияние дефицита железа на прогноз при ХСН. Исследовались следующие показатели крови, отражающие статус железа: ферритин, сывороточное железо, общая железосвязывающая способность, трансферрин и насыщение трансферрина. Дефицит железа выявлен у 50% пациентов, при этом анемия присутствовала только в 28% случаев. Независимыми предикторами дефицита железа у пациентов с ХСН стали женский пол, более высокий ФК по NYHA, повышение уровня NT-proBNP и наличие анемии. При среднем периоде наблюдения, равном $2,5 \pm 2,1$ года, скончались 29% пациентов. Через 6 мес наблюдения количество летальных исходов между группами с дефицитом железа и без такового уже отличалось значительно (8,7% против 3,6% соответственно, $p=0,001$). Различия оставались статистически значимыми в течение всего периода исследования. Показа-

тели смертности выше у пациентов с дефицитом железа и анемией по сравнению с когортой пациентов с дефицитом железа без анемии ($p<0,001$). По данным регрессионного анализа, дефицит железа, но не анемия оказался независимым предиктором смертности (ОР 1,42, 95% ДИ 1,14–1,77, $p=0,002$) [13]. Дефицит железа имел большее прогностическое значение у пациентов с высоким ФК ХСН по NYHA, отмечалась тенденция к худшему исходу у мужчин, более молодых пациентов, пациентов с ишемической СН, ХСН и ФВ и со сниженной скоростью клубочковой фильтрации (<60 мл/мин/1,73 м²).

В упомянутом выше когортном исследовании у пациентов с различной ФВЛЖ [30] плохой клинический исход (конечной точкой оказалась комбинация смерти от всех причин и госпитализации по причине ХСН) более тесно связан со статусом обмена железа, чем наличием анемии. Пациенты с прогрессированием дефицита железа имели значительно более высокий риск госпитализации по поводу СН и смертность от всех причин (ОР 1,40, ДИ 1,01–1,94, $p=0,046$), чем пациенты без прогрессирования нарушений обмена железа.

В ретроспективном исследовании в Германии изучено прогностическое влияние комбинированного показателя, наличия дефицита железа или анемии у пациентов с ХСН [9]. У пациентов с дефицитом железа/анемией смертность от всех причин в течение года оказалась статистически значимо выше, чем у пациентов без дефицита железа/анемии (18% против 11% соответственно, $p<0,01$). В данном исследовании пациенты с ХСН с дефицитом железа/анемией в среднем имели более тяжелый ФК ХСН по NYHA, доля женщин среди них выше, лечение препаратами железа проводилось в незначительном проценте случаев, а общие затраты на лечение пациентов с ХСН увеличивались по сравнению с расходами на пациентов без нарушений обмена железа и анемии.

В другом недавнем ретроспективном когортном исследовании в Австрии, куда последовательно включены 2223 пациента (72% мужчин) с ХСН, анемия диагностирована у 18% пациентов, различия по полу не отмечено. Уровень гемоглобина коррелировал с ФК ХСН и уровнем NT-proBNP. Кумулятивная 10-летняя частота событий составила 62% у пациентов с анемией и 37% у пациентов без анемии. Соответственно, низкий уровень гемоглобина в значительной степени связан с комбинированной конечной точкой (смерть, трансплантация сердца, применение вспомогательных желудочковых устройств) с ОР, равным 0,12 (95% ДИ 0,08–0,19, $p<0,001$). Наличие анемии при длительном наблюдении (в среднем 84 мес) являлось жестким предиктором смертельного исхода [1]. В данном исследовании показатели обмена железа доступны только у 674 пациентов, среди которых железодефицит выявлен у 34%. Пациенты с дефицитом железа имели значимо более высокие уровни NT-proBNP и С-реактивного белка. Дефицит железа связан с неблагоприятным исходом (ОР 1,50, 95% ДИ 1,16–1,94, $p=0,002$) и являлся наиболее точным предиктором плохого прогноза у мужчин моложе 60 лет при сниженной ФВЛЖ, индексе массы тела более 25,5 кг/м², сохранной почечной функции. В течение наблюдения (в среднем 68 мес) в скорректированном по возрасту и полу регрессионном анализе Кокса не выявлено никакой разницы в отношении исходов между пациентами с абсолютным и функциональным дефицитом железа ($p=0,605$). В этой работе также показано, что снижение насыщения трансферрина железом $<20\%$ у пациентов с ХСН также связано с неблагоприятным исходом.

Примечательно, что дефицит железа, похоже, имеет более выраженное клиническое влияние на течение СН, чем анемия, а также более сильные причинно-следственные связи с ухудшением переносимости физических нагрузок, потреблением кислорода, частотой госпитализаций и смертностью по сравнению с анемией при ХСН [1, 30].

Можно констатировать, что распространенность железодефицита у пациентов с ХСН в рутинной клинической практике недооценивается. Большое число пациентов, имеющих данную патологию, не знают о ней. Клиническая значимость дефицита железа, связь с переносимостью физических нагрузок и прогноз диктуют необходимость диагностики показателей обмена железа у всех пациентов с ХСН.

Диагностика дефицита железа у пациентов с ХСН

Дефицит железа – наиболее частая причина анемии в мире. Всемирная организация здравоохранения определяет анемию как состояние, при котором количество эритроцитов и их кислородная емкость недостаточны для удовлетворения физиологических потребностей организма. Общепризнанно определение анемии как снижения концентрации гемоглобина ниже 130 г/л для взрослых мужчин и ниже 120 г/л для взрослых небеременных женщин [33]. С помощью проведения общего анализа крови возможно подтвердить анемию при значениях гемоглобина ниже лабораторного референтного диапазона. Современные лабораторные спектрофотометрические (или колориметрические) измерения уровня гемоглобина точны и надежны. Уровень гемоглобина и связанный с ним параметр гематокрита не предоставляют информацию относительно состояния обмена железа, хотя в целом на популяционном уровне наблюдается значительная корреляция между снижением уровня гемоглобина и железодефицитом [34].

Лабораторная диагностика дефицита железа затруднена, поскольку гомеостаз железа динамичен [35]. Ни один тест не может дать одновременно точную оценку абсорбции, транспорта, усвоения, расходования железа. В общем анализе крови можно определить такие параметры, как MCV (средний объем эритроцита), MCH (среднее содержание гемоглобина в эритроците) и MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроците), каждый из которых может быть снижен при железодефицитном состоянии, но не в достаточной степени для диагностической ясности. Железодефицит классически связан с микроцитарной гипохромной анемией, но снижение показателей MCV, MCH или MCHC можно увидеть и при других состояниях (например, при талассемии).

Уровень сывороточного железа менее 13 мкмоль/л в исследованиях коррелировал с определением дефицита железа по данным биопсии костного мозга. Такое снижение представляет достаточную диагностическую точность дефицита железа в организме [36].

Как уже сказано, дефицит железа может быть абсолютным и функциональным. Абсолютный дефицит железа характеризуется истощением запасов железа, хотя транспорт железа, регуляторные механизмы и эритропоэз не нарушены [37]. При абсолютном дефиците имеет место снижение насыщения трансферрина железом и уровня ферритина. Функциональный дефицит железа расценивается как состояние, при котором железо высвобождается недостаточно быстро для обеспечения возросших потребностей костного мозга в процессе эритропоэза, несмотря на адекватные общие запасы железа в организме [33]. У пациен-

тов с функциональным дефицитом наблюдается снижение насыщения трансферрина железом, а уровень ферритина остается нормальным или даже повышенным, при этом нарушено высвобождение железа из депо. Уровень сывороточного железа в таких случаях не имеет диагностического значения, так как чаще сохраняется в пределах референтных значений.

Существует прямая связь между ретикулоэндотелиальными запасами железа и сывороточным ферритином [38], что делает его важнейшим лабораторным тестом дефицита железа. Уровни ферритина <15 мкг/л предсказывают высокую вероятность дефицита железа [39]. Уровни ферритина до 30 мкг/л все еще могут согласовываться с дефицитом, хотя и являются менее специфичными.

Ферритин является комплексом гидроксида железа и белка апоферритина. Это основной белок, депонирующий железо в организме человека. Ферритин содержится в клетках печени, селезенки, красного костного мозга. Хотя в сыворотке крови ферритин присутствует в небольших количествах, его концентрация отражает запасы железа. Ферритин является одним из наиболее часто используемых лабораторных показателей статуса железа во всем мире [4]. Существует линейная взаимосвязь между сывороточным ферритином и экспрессией ферритина в тканях депо железа, что позволяет использовать сывороточный ферритин как суррогатный маркер запасаемого количества железа и означает, что низкий уровень циркулирующего ферритина указывает на истощение запасов железа в организме [37].

У пациентов с хроническими заболеваниями с большим вкладом воспаления в патогенез, такими как СН и хроническая болезнь почек, показатели сывороточного ферритина, как правило, повышаются. В связи с этим пороговое значение уровня сывороточного ферритина для диагностики дефицита железа при этих заболеваниях установлено на более высоком уровне по сравнению с пациентами без хронических заболеваний (<100 мкг/л) [2].

Трансферрин относится к β -глобулинам. Трансферрин осуществляет транспорт поступившего железа в депо (печень, селезенка), в ретикулоциты и их предшественники в красном костном мозге. Трансферрин способен связывать ионы других металлов (цинк, кобальт и др.). Из общего количества трансферрина в организме человека только 25–40% содержит железо. В плазме крови трансферрин присутствует в четырех формах: апотрансферрин, лишенный железа; две моноферриформы, содержащие железо в одном из участков связывания, и диферритрансферрин. Основное место синтеза трансферрина – печень. В сопоставлении с содержанием железа в сыворотке крови уровень трансферрина и насыщение его железом являются более стабильными величинами с менее выраженными различиями по полу и возрасту. Определение трансферрина в сыворотке крови – один из тестов оценки железодефицита, при абсолютном дефиците железа его уровень повышается, при функциональном может оставаться в пределах нормальных значений или снижаться [3, 6, 12, 33]. В то же время сывороточный трансферрин сам по себе не отражает запасы железа и не является функциональным идентификатором, поэтому его использование в диагностических целях у пациентов с ХСН ограничено [37].

Сатурация трансферрина (коэффициент насыщения трансферрина железом) – выраженное в процентах отношение концентрации сывороточного железа к концентрации трансферрина сыворотки. В норме этот показатель составляет 20–50%. Расчет производился по формуле,

учитывающей уровень железа в сыворотке крови и трансферрина или по формуле отношения уровня сывороточного железа к общей железосвязывающей способности. Сатурация трансферрина является одним из важнейших критериев дефицита железа при СН, этот показатель снижается как при абсолютном, так и при функциональном дефиците.

Современные рекомендации по диагностике и лечению ХСН указывают на необходимость определения уровня ферритина и насыщения трансферрина у всех пациентов с подозрением на СН [40]. У больных с ХСН дефицит железа определяется при снижении концентрации ферритина в сыворотке <100 нг/мл или уровне ферритина 100–299 нг/мл со снижением насыщения трансферрина <20%.

Особое внимание в диагностике дефицита железа должно быть направлено на исключение излечимых и обратимых причин истощения запасов железа у пациентов с ХСН. Истощенные запасы железа также могут быть признаком невыявленных злокачественных новообразований, последствиями лечения антитромботическими препаратами или рецидивирующих желудочно-кишечных кровотечений, поэтому даже незначительное снижение показателей гемоглобина при сопутствующих лабораторных признаках дефицита железа должно являться показанием к тщательному медицинскому обследованию пациентов с СН [37].

Коррекция дефицита железа у пациентов с ХСН

По результатам исследований по применению пероральных препаратов у пациентов с дефицитом железа и ХСН, в которых изучалось влияние терапии на переносимость физических нагрузок, пиковое потребление кислорода и функциональный статус пациентов, можно судить о том, что таблетированные формы железа для коррекции данного состояния малоэффективны [41–44].

Пероральные препараты железа способны вызывать побочные действия со стороны желудочно-кишечного тракта, в основном в результате прямого действия железа на стенку кишечника. Большинство пероральных препаратов железа содержит двухвалентное железо (Fe^{2+}), которое непосредственно всасывается посредством переносчика двухвалентных металлов в клетки слизистой оболочки кишечника. Негемовое трехвалентное железо, присутствующее в овощах и фруктах, хуже усваивается, и для его всасывания необходимо восстановление железа ферментом ферриредуктазой [45]. У пациентов с высокой активностью воспаления макрофаги задерживают железо и, как результат, для осуществления процесса эритропоэза его оказывается недостаточно. Этот ретикулоэндотелиальный блок железа невозможно преодолеть с помощью перорально назначаемого препарата, поэтому в качестве эффективного лечения пациентов с ХСН рассматривается внутривенное введение железа [46].

Наночастицы железо-углеводных комплексов внутривенных препаратов железа перерабатываются макрофагами для быстрого восполнения истощенных запасов железа. С учетом важной роли железа в обмене кислорода и клеточном иммунном ответе, особенно в сердечных миоцитах, внутривенное введение препаратов железа стало перспективной частью терапии пациентов с ХСН, что может обеспечить дополнительную пользу в сочетании с оптимальной медикаментозной терапией.

Результаты клинических исследований показали, что добавление препаратов внутривенного железа к лечению пациентов с ХСНнФВ и дефицитом железа безопасно и

сопровождается улучшением симптоматики, переносимости физических нагрузок и качества жизни [47–50]. В исследовании FERRIC-HF (Chronic heart failure and iron deficiency) [51], проведенном в Великобритании, показано, что у пациентов с ХСН и нарушением метаболизма железа со сниженным или нормальным уровнем гемоглобина внутривенная терапия железом приводила к значительному увеличению пикового потребления кислорода и улучшению клинической симптоматики.

В исследовании FAIR-HF (Ferinject Assessment in Patients with Iron Deficiency and Chronic Heart Failure), одним из первых рандомизированных исследований применения внутривенного железа при ХСН с участием 459 пациентов II–III ФК по NYHA, пациенты рандомизированы в соотношении 2:1 в группы внутривенного карбоксимальтозата железа и плацебо. Первичными конечными точками являлись изменение самочувствия пациентов и ФК ХСН через 24 нед. Значимо больше пациентов отмечали среднее или значительное улучшение своего состояния в группе карбоксимальтозата железа (50%) по сравнению с группой плацебо (28%, $p < 0,001$). У 47% пациентов в группе карбоксимальтозата железа по окончании исследования наблюдался I–II ФК ХСН по сравнению с 30% в группе плацебо ($p < 0,001$). В результате проведенного исследования сделан вывод об улучшении качества жизни и о повышении толерантности к физической нагрузке у пациентов с ХСН и дефицитом железа, получавших терапию карбоксимальтозатом железа, вне зависимости от исходного уровня гемоглобина [25, 52].

В опубликованном в 2020 г. рандомизированном исследовании AFFIRM-AHF пациентам с СН с ФВЛЖ <50% и сопутствующим дефицитом железа, госпитализированным по поводу ОСН, внутривенно вводились карбоксимальтозат железа или плацебо [53]. На фоне терапии внутривенным железом не получено статистически значимого снижения общего числа госпитализаций по поводу СН и сердечно-сосудистой смерти через 52 нед (ОР 0,79, 95% ДИ 0,62–1,01, $p = 0,059$). Тем не менее в исследовании достигнуто снижение составной конечной точки случаев первых госпитализаций по поводу СН и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 0,80, 95% ДИ 0,66–0,98, $p = 0,030$) и общего числа госпитализаций по поводу СН (ОР 0,74, 95% ДИ 0,58–0,94, $p = 0,013$).

Результаты метаанализов данных рандомизированных исследований также демонстрируют снижение риска комбинированных конечных точек смерти от всех причин или госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализаций по причине СН, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний или повторных госпитализаций по сердечно-сосудистым заболеваниям или СН [50, 54]. В одном из последних метаанализов [55], включившем пять клинических исследований, показано, что терапия внутривенным карбоксимальтозатом железа приводит к снижению количества госпитализаций по поводу СН или сердечно-сосудистых заболеваний без статистически значимого влияния на общую и сердечно-сосудистую смертность у пациентов с СН и железодефицитом.

Ожидается, что текущие исследования предоставят больше доказательств эффективности карбоксимальтозата железа у пациентов с ХСН с сохраненной ФВЛЖ. Кроме того, в настоящее время продолжаются крупные исследования с карбоксимальтозатом железа и другими препаратами железа при ХСНнФВ, ХСН с сохраненной ФВЛЖ и ОСН [45].

Заключение

Учитывая высокую распространенность дефицита железа у пациентов с ХСН, его негативное влияние на клиническую симптоматику заболевания и прогноз, необходимо повсеместное внедрение диагностики и лечения данного состояния. Результаты клинических исследований позволяют судить о первичной роли железодефицита по сравнению с наличием анемии в патогенезе ХСН и необходимости его максимально безопасной коррекции. Согласно действующим рекомендациям по СН, назначение карбоксимальтозата железа следует рассматривать для улучшения симптомов ХСН, повышения толерантности к физической нагрузке и качества жизни у пациентов с СН и ФВЛЖ < 45%, также терапия карбоксимальтозатом железа способствует снижению повторных госпитализаций по поводу ХСН у пациентов с ФВЛЖ < 50%, недавно госпитализированных по поводу ОСН.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

ДИ – доверительный интервал
ОР – отношение рисков
ОСН – острая сердечная недостаточность
ОШ – отношение шансов
СН – сердечная недостаточность
ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ФК – функциональный класс

ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка
NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид
NYHA – New York Heart Association, Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kurz K, Lanser L, Seifert M, et al. Anaemia, iron status, and gender predict the outcome in patients with chronic heart failure. *ESC Heart Fail.* 2020;7:1880-90. DOI:10.1002/ehf2.12755
- Pasricha SR, Flecknoe-Brown SC, Allen KJ, et al. Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update. *Med J Aust.* 2010;193(9):525-32. DOI:10.5694/j.1326-5377.2010.tb04038.x
- Beard JL. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *The Journal of Nutrition.* 2001;131(2S-2):568S-80S. DOI:10.1093/jn/131.2.568S
- Fairbanks V. Iron deficiency. In: Beutler E. Williams hematology. Eds V Fairbanks, E Beutler. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2001; p. 295-470.
- Clark SF. Iron deficiency anemia: diagnosis and management. *Curr Opin Gastroenterol.* 2009;25:122-8.
- Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional Iron Deficiency. *Lancet.* 2007;370:511-20. DOI:10.1016/S0140-6736(07)61235-5
- Anand IS, Gupta P. Anemia and iron deficiency in heart failure: current concepts and emerging therapies. *Circulation.* 2018;138:80-98. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099
- von Haehling S, Gremmler U, Krumm M, et al. Prevalence and clinical impact of iron deficiency and anaemia among outpatients with chronic heart failure: the PrEP Registry. *Clin Res Cardiol.* 2017;106(6):436-43. DOI:10.1007/s00392-016-1073-y
- Jacob C, Altevers J, Barck I, et al. Retrospective analysis into differences in heart failure patients with and without iron deficiency or anaemia. *ESC Heart Fail.* 2019;6(4):840-55. DOI:10.1002/ehf2.12485
- Baker JF, Ghio AJ. Iron homeostasis in rheumatic disease *Rheumatology.* 2009;48(11):1339-44. DOI:10.1093/rheumatology/kep221
- Gomollón F, Gisbert JP. Anemia and inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2009;15(37):4659-65. DOI:10.3748/wjg.15.4659
- Weiss G. Iron metabolism in the anemia of chronic disease. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1790(7):682-93. DOI:10.1016/j.bbagen.2008.08.006
- Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J.* 2013;165:575-82. DOI:10.1016/j.ahj.2013.01.017
- Paterek A, Mackiewicz U, Mączewski M. Iron and the heart: A paradigm shift from systemic to cardiomyocyte abnormalities. *J Cell Physiol.* 2019;234(12):21613-29. DOI:10.1002/jcp.28820
- Muñoz M, Villar I, García-Erce JA. An update on iron physiology. *World J Gastroenterol.* 2009;15(37):4617-26. DOI:10.3748/wjg.15.4617
- Handelman GJ, Levin NW. Iron and anemia in human biology: a review of mechanisms. *Heart Fail Rev.* 2008;13(4):393-404. DOI:10.1007/s10741-008-9086-x
- Westenbrink BD, Visser FW, Voors AA, et al. Anaemia in chronic heart failure is not only related to impaired renal perfusion and blunted erythropoietin production, but to fluid retention as well. *Eur Heart J.* 2007;28(2):166-71. DOI:10.1093/eurheartj/ehl419
- Kemna EH, Tjalsma H, Willems HL, et al. Hepcidin: from discovery to differential diagnosis. *Haematologica.* 2008;93(1):90-7. DOI:10.3324/haematol.11705
- Viatte L, Vaulont S. Hepcidin, the iron watcher. *Biochimie.* 2009;91(10):1223-8. DOI:10.1016/j.biochi.2009.06.012
- Camaschella C. Iron deficiency. *Blood.* 2019;133:30-9. DOI:10.1182/blood-2018-05-815944
- Anderson GJ, Vulpe GD. Mammalian iron transport. *Cell Mol Life Sci.* 2009;66(20):3241-61. DOI:10.1007/s00018-009-0051-1
- Cairo G, Bernuzzi F, Recalcati S. A precious metal: iron, an essential nutrient for all cells. *Genes Nutr.* 2006;1(1):25-39. DOI:10.1007/BF02829934
- Iorio A, Senni M, Barbati G, et al. Prevalence and prognostic impact of non-cardiac co-morbidities in heart failure outpatients with preserved and reduced ejection fraction: a community-based study. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1257-66. DOI:10.1002/ehf2.1202
- Hinton PS, Sinclair LM. Iron supplementation maintains ventilatory threshold and improves energetic efficiency in iron-deficient nonanemic athletes. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61(1):30-9. DOI:10.1038/sj.ejcn.1602479
- Anker SD, Comin-Colet J, Filippatos G, et al. FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med.* 2009;361:2436-48. DOI:10.1056/NEJMoa0908355
- Cleland JG, Zhang J, Pellicori P, et al. Prevalence and outcomes of anemia and hematinic deficiencies in patients with chronic heart failure. *JAMA Cardiol.* 2016;1:539-47. DOI:10.1001/jamacardio.2016.1161
- Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2010;31:1872-80. DOI:10.1093/eurheartj/ehq158

28. Makubi A, Hage C, Lwakatare J, et al. Prevalence and prognostic implications of anaemia and iron deficiency in Tanzanian patients with heart failure. *Heart*. 2015;101:592-9. DOI:10.1136/heartjnl-2014-306890
29. Yeo TJ, Yeo PS, Ching-Chiew Wong R, et al. Iron deficiency in a multi-ethnic Asian population with and without heart failure: prevalence, clinical correlates, functional significance and prognosis. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:1125-32. DOI:10.1002/ehf.161
30. Martens P, Nijst P, Verbrugge FH, et al. Impact of iron deficiency on exercise capacity and outcome in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Acta Cardiol*. 2018;73(2):115-23. DOI:10.1080/00015385.2017.1351239
31. Cohen-Solal A, Damy T, Terbah M, et al. High prevalence of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(9):984-91. DOI:10.1002/ehf.139
32. Allain F, Loizeau V, Chaufourier L, et al. Usefulness of a personalized algorithm-based discharge checklist in patients hospitalized for acute heart failure. *ESC Heart Fail*. 2020;7(3):1217-23. DOI:10.1002/ehf2.12604
33. World Health Organization (WHO). Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva: World Health Organization, 2011. Available at: <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>. Accessed: 15.02.2022.
34. Lynch S. Indicators of the iron status of populations: red blood cell parameters. Assessing the Iron Status of Populations: Including Literature Reviews: Report of a Joint World Health Organization/Centers for Disease Control and Prevention Technical Consultation on the Assessment of Iron Status at the Population Level. Geneva Switzerland; 2004; Apr:6-8. Geneva (Switzerland): WHO, 2007.
35. Fletcher A, Forbes A, Svenson N, Thomas DW. Guideline for the laboratory diagnosis of iron deficiency in adults (excluding pregnancy) and children. *Br J Haematol*. 2022;196(3):523-9. DOI:10.1111/bjh.17900
36. Beverborg NG, Klip IT, Meijers WC, et al. Definition of iron deficiency based on the gold standard of bone marrow iron staining in heart failure patients. *Circ Heart Fail*. 2018;11(2):e004519. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004519
37. Loncar G, Obradovic D, Thiele H, et al. Iron deficiency in heart failure. *ESC Heart Fail*. 2021;8(4):2368-79. DOI:10.1002/ehf2.13265
38. Walters GO, Miller FM, Worwood M. Serum ferritin concentration and iron stores in normal subjects. *J Clin Pathol*. 1973;26:770-2. DOI:10.1136/jcp.26.10.770
39. Guyatt GH, Oxman AD, Ali M, et al. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia. *J Gen Intern Med*. 1992;7:145-53. DOI:10.1007/BF02598003
40. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. DOI:10.1093/eurheartj/ehab368
41. Beck-da-Silva L, Piardi D, Soderet S, et al. IRON-HF study: a randomized trial to assess the effects of iron in heart failure patients with anemia. *Int J Cardiol*. 2013;168:3439-42. DOI:10.1016/j.ijcard.2013.04.181
42. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, et al. Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(19):1958-66. DOI:10.1001/jama.2017.5427
43. Niehaus ED, Malhotra R, Cocca-Spofford D, et al. Repletion of iron stores with the use of oral iron supplementation in patients with systolic heart failure. *J Card Fail*. 2015;21(8):694-7. DOI:10.1016/j.cardfail.2015.05.006
44. Lewis GD, Semigran MJ, Givertz MM, et al. Oral iron therapy for heart failure with reduced ejection fraction: design and rationale for oral iron repletion effects on oxygen uptake in heart failure. *Circ Heart Fail*. 2016;9(5):e000345. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.000345
45. von Haehling S, Ebner N, Evertz R, et al. Iron deficiency in heart failure: an overview. *JACC Heart Fail*. 2019;7:36-46. DOI:10.1016/j.jchf.2018.07.015
46. Crichton RR, Danielson BG, Geisser P, et al. Iron therapy with special emphasis on intravenous administration. 3rd ed. Bremen: UNI-Med, 2006; p. 96.
47. Comin-Colet J, Lainscak M, Dickstein K, et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in patients with chronic heart failure and iron deficiency: a subanalysis of the FAIR-HF study. *Eur Heart J*. 2013;34:30-8. DOI:10.1093/eurheartj/ehr504
48. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*. 2015;36:657-68. DOI:10.1093/eurheartj/ehu385
49. van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, et al; EFFECT-HF Investigators. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *Circulation*. 2017;136:1374-83. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027497
50. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, et al. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:786-95. DOI:10.1002/ehf.473
51. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(2):103-12. DOI:10.1016/j.jacc.2007.09.036
52. Filippatos G, Farmakis D, Colet JC, et al. Intravenous ferric carboxymaltose in iron-deficient chronic heart failure patients with and without anaemia: a subanalysis of the FAIR-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:1267-76. DOI:10.1093/eurjhf/hft099
53. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al. AFFIRM-AHF Investigators. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2020;396:1895-904. DOI:10.1016/s0140-6736(20)32339-4
54. Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:125-33. DOI:10.1002/ehf.823
55. Khan MS, Usman MS, von Haehling S, et al. Ferric carboxymaltose for the treatment of iron-deficient heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Failure*. 2020;7(6):3392-400. DOI:10.1002/ehf2.13146

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.02.2022



OMNIDOCOR.RU

Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при биполярном расстройстве. Биологические факторы и терапия

С.Н. Мосолов^{✉1,2}, Е.Ю. Федорова¹

¹Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Биполярное расстройство (БР) – одно из наиболее распространенных психических расстройств, которое характеризуется чередованием эпизодов мании/гипомании и депрессии, а также возможностью развития смешанных состояний. Правильная и своевременная диагностика БР важна не только в связи с наличием высокого суицидального риска, но и в связи с предрасположенностью больных с БР к развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Риск возникновения ССЗ при БР выше, чем при других психических расстройствах.

Материалы и методы. Проведена выборочная оценка существующих на данный момент исследований, сфокусированных на патофизиологической взаимосвязи БР и ССЗ. Поиск проводился в базах PubMed и eLIBRARY по следующим ключевым словам: bipolar disorder, psychopharmacology, cardiovascular disease, biological mediators.

Результаты. Существует несколько биологических факторов, подтверждающих наличие общих патогенетических звеньев при БР и ССЗ. Наибольший интерес из них представляют такие биологические маркеры, как воспаление, оксидативный стресс и мозговой нейротрофический фактор. Нейровизуализационные методы также показали близкие структурные изменения головного мозга при БР и ССЗ. Имеются данные об эффективности применения статинов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у больных с БР для снижения сердечно-сосудистых факторов риска.

Обсуждение. При БР имеется повышенная предрасположенность к развитию ССЗ. Необходимо учитывать особенности течения БР и проводить активный мониторинг и профилактические мероприятия для снижения риска развития жизнеугрожающих ССЗ. Необходимо проведение дальнейших исследований для поиска биологических факторов риска, общих для БР и ССЗ.

Ключевые слова: биполярное расстройство, сердечно-сосудистые заболевания, биологические маркеры, окислительный стресс, воспаление, нейротрофический фактор головного мозга

Для цитирования: Мосолов С.Н., Федорова Е.Ю. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при биполярном расстройстве. Биологические факторы и терапия. Терапевтический архив. 2022;94(4):579–583. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201455

REVIEW

The risk of developing cardiovascular disease in bipolar disorder. Biological factors and therapy

Sergey N. Mosolov^{✉1,2}, Elizaveta Yu. Fedorova¹

¹Moscow Research Institute of Psychiatry – a branch of the Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Background. Bipolar disorder (BD) is one of the most common mental disorders characterized by alternating episodes of mania/hypomania and depression, as well as the possibility of developing mixed conditions. Correct and timely diagnosis of BD is important due to the presence of a high suicidal risk and a high predisposition to the development of cardiovascular disease (CVD). The risk of CVD is higher in BD than in other mental disorders.

Materials and methods. A sample assessment was made of current studies focusing on the vascular-bipolar link. The search was carried out in the PubMed and eLIBRARY databases for the following keywords: bipolar disorder, psychopharmacology, cardiovascular disease, biological mediators.

Results. There are several biological factors which explain the close association and common pathogenetic mechanisms of BD and CVD. The most interesting of them are inflammation, oxidative stress, and brain-derived neurotrophic factor. Neuroimaging methods have shown similar structural brain changes in people with BD and with CVD. There is some evidence of the efficacy of statins and angiotensin-converting enzyme inhibitors in reducing cardio-vascular risk factors in BD patients.

Conclusion. The predisposition of patients of BD to CVD is beyond doubt. It is necessary to consider the peculiarities of the course of BD and conduct active monitoring and preventive measures to reduce the risk of developing life-threatening CVDs. Further research focused on the pathogenetic relationship between BD and CVD could provide more insight into this area.

Keywords: bipolar disorder, cardiovascular diseases, biological markers, oxidative stress, inflammation, brain-derived neurotrophic factor

For citation: Mosolov SN, Fedorova EYu. The risk of developing cardiovascular disease in bipolar disorder. Biological factors and therapy. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(4):579–583. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201455

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Мосолов Сергей Николаевич** – д-р мед. наук, проф., рук. отд. терапии психических заболеваний Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского», зав. каф. психиатрии ФГБОУ ДПО РМАНПО, председатель Правления Московского отделения Российского общества психиатров, президент Российского общества биологической психиатрии. Тел.: +7(916)127-78-64; e-mail: profmosolov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5749-3964

✉ **Sergey N. Mosolov.** E-mail: profmosolov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5749-3964

Введение

Биполярное расстройство (БР) – одно из наиболее распространенных психических расстройств, которое характеризуется чередованием эпизодов мании/гипомании и депрессии, а также возможностью развития смешанных состояний, в которых сосуществуют симптомы того и другого полюса [1]. Как в нашей стране, так и за рубежом существуют серьезные сложности со своевременной диагностикой БР: у 35% пациентов данный диагноз устанавливается только через 10 лет динамического наблюдения у врачей-психиатров [2, 3]. Наиболее характерные диагностические ошибки наблюдаются в случае пациентов с БР 2-го типа, которое характеризуется отсутствием развернутых маниакальных состояний и превалированием депрессивных эпизодов. Таким больным часто устанавливается диагноз рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) в связи с тем, что симптомы гипомании не выявляются и не рассматриваются как болезненные [4, 5]. Для выявления гипоманиакальных/маниакальных симптомов разработано несколько скрининговых шкал и опросников [6, 7]. В нашей стране как дополнительный инструмент можно использовать валидированную русскоязычную версию опросника HCL-32 [8].

Правильная и своевременная диагностика БР важна не только в связи с наличием высокого суицидального риска [8], но также в связи с предрасположенностью больных с БР к развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [9]. Смертность этих пациентов от сосудистой патологии серьезно недооценивается. БР не является уникальным психическим расстройством в отношении повышенного риска развития ССЗ, однако степень этого риска выше и ранние проявления сосудистых нарушений встречаются чаще, чем при других психических заболеваниях. Например, распространенность сердечно-сосудистых факторов риска (ССФР) при БР выше по сравнению с пациентами, страдающими РДР [10]. Более того, частота развития сосудистой патологии выше у ближайших родственников больных БР, что приводит к мысли о возможной генетической связи этих расстройств и особой уязвимости пациентов с БР к развитию ССЗ. В первой части настоящего обзора были рассмотрены клинико-социальные факторы взаимодействия этих патологий [11], в настоящей статье фокус сделан на биологических факторах и терапии.

Воспаление, окислительный стресс и нейротрофический фактор головного мозга

На данный момент существует несколько исследований, которые подтверждают наличие общих патологических звеньев при БР и ССЗ. Наибольший интерес представляют такие биологические маркеры, как воспаление, окислительный стресс и нейротрофический фактор головного мозга (BDNF).

Предполагаемые механизмы связи между аффективными расстройствами и воспалением включают в себя резистентность к глюкокортикоидам, изменение проницаемости гематоэнцефалического барьера, нарушение метаболизма нейротрансмиттеров, активацию астроцитов и микроглии, повреждение и дегенерацию нейронов, а также снижение нейротрофической поддержки [12, 13]. Несколько метаанализов подтверждают, что периферические провоспалительные цитокины повышены как в маниакальных – интерлейкины (ИЛ)-2, 4 и 6, – так и в депрессивных

фазах (ИЛ-4) заболевания, но не в интермиссиях [14, 15]. Известно, что другие маркеры воспаления, такие, например, как С-реактивный белок, могут быть повышены при обострениях БР и являются дополнительными факторами риска ССЗ без оценки по шкале Фремингема [16].

Окислительный стресс, отражающий дисбаланс между окислителями и антиоксидантами, также влияет на функцию сосудов и развитие атеросклероза – частой причины развития ССЗ [17, 18]. Взаимодействие активных форм кислорода с оксидом азота способствует развитию эндотелиальной дисфункции, которая в свою очередь является предвестником атеросклероза и метаболических нарушений, включая диабет, дислипидемию и гипертензию [19]. Эти эффекты частично могут быть связаны с общей генетической восприимчивостью к окислительному стрессу и ССЗ [20]. У больных с БР неоднократно показано повышение активности маркеров периферического окислительного стресса в острых фазах заболевания [21, 22].

Известно, что при ишемической болезни сердца понижен уровень BDNF и повышен уровень фактора Виллебранда (гликопротеин плазмы крови, играющий важную роль в гемостазе) как показателя эндотелиальной дисфункции. Низкий уровень BDNF и высокий уровень фактора Виллебранда связаны с неблагоприятным течением ССЗ при 12-месячном наблюдении больных с БР [23]. Уровни BDNF в сыворотке крови обратно коррелировали с сердечно-сосудистой смертностью в проспективном исследовании 3687 пациентов с БР с оценкой риска по шкале Фремингема [24]. Даже у молодых людей с БР снижение BDNF в крови связано с сосудистой дисфункцией [25]. Уменьшение защитного эффекта BDNF может быть причиной повреждения эндотелия и преждевременного апоптоза эндотелиальных клеток [26]. Известно, что замещение валина на метионин в молекуле BDNF при полиморфизме кодона 66 (val66met) ассоциировано со снижением защитной функции BDNF у детей, подростков и взрослых с ранним началом БР и может сопровождаться морфометрическими и метаболическими нарушениями префронтальной коры головного мозга [27]. Метарегрессионный анализ контролируемых исследований с определением уровня BDNF в плазме крови, охватывающий 548 пациентов с БР, показал достоверное снижение фактора с высокими размерами эффекта (ES) для мании (ES 0,81) и депрессии (ES 0,97) и умеренное его снижение в эутичном периоде (ES 0,20) [28].

Структурные изменения головного мозга

Для определения патогенетических причин развития психических расстройств и их связи с другими заболеваниями в последние годы большое внимание уделяется возможности использования методов нейровизуализации головного мозга. Проведено несколько исследований, которые направлены на выявление связи ССЗ с БР. Одной из мишеней стало определение с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) гиперинтенсивности в глубоких отделах белого вещества головного мозга, которая также известна как лейкоариоз – цереброваскулярное заболевание, характеризующееся очаговыми поражениями мелких сосудов в белом веществе головного мозга и являющееся предиктором развития инсульта и деменции [29]. Метаанализ 27 исследований выявил статистически достоверное увеличение частоты развития лейкоареоза у пациентов с БР по сравне-

нию с контрольной группой (отношение шансов – ОШ 3,2, 95% доверительный интервал – ДИ 2,2–4,5) [30]. Причем эти показатели оказались выше при БР, чем при других психических расстройствах, таких как РДР (ОШ 1,6, 95% ДИ 0,9–2,7) и шизофрения (ОШ 1,5, 95% ДИ 0,9–2,7) [30].

Нейровизуализационные исследования также подтвердили роль некоторых ССФР в развитии структурных изменений головного мозга у пациентов с БР. Так, в выборке больных с БР с первым маниакальным эпизодом и избыточной массой тела отмечалось снижение объема белого вещества головного мозга в лобных и височных долях, в подкорковом белом веществе и нарушение целостности височно-теменно-затылочного белого вещества по сравнению с пациентами с нормальным индексом массы тела (ИМТ) [31, 32]. Также у больных с БР обнаружено снижение объема серого вещества мозга с повышенным ИМТ на ранних стадиях заболевания [32]. Единственное на сегодняшний день проспективное исследование показало, что у пациентов с первым эпизодом мании и клинически значимым увеличением массы тела ($\geq 7\%$ от исходной массы тела) в течение 12 мес наблюдалась значительно большая потеря объема белого вещества в левой передней поясной извилине, орбитофронтальной коре и средней височной извилине [33].

Не менее важным паттерном структурных изменений является церебральный кровоток (ЦК), который является индикатором хорошего функционирования головного мозга и имеет обратно пропорциональную связь с гиперинтенсивностью сигнала белого вещества головного мозга и кардио-метаболическими факторами риска [34]. Недавний систематический обзор выявил 33 сравнительных исследования ЦК, включавших в общей сложности 508 больных с БР и 538 здоровых лиц [35]. Измерения ЦК проводили с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, позитронно-эмиссионной томографии, МРТ со спинным маркированием артериальной крови и перфузионно-взвешенной МРТ. У большинства пациентов с БР во время эпизодов депрессии или мании обнаружено снижение ЦК в лобной и срединной областях по сравнению со здоровыми добровольцами [36], но в некоторых исследованиях эти данные не подтвердились [37]. В исследованиях с применением когнитивных и/или эмоциональных нагрузок у больных с БР обнаружено снижение ЦК в медиальной лобной коре [38]. Большинство исследований, в которых оценивали ЦК при биполярной и униполярной депрессии, не обнаружили существенных различий, однако одно небольшое исследование с использованием анализа распознавания образов показало, что снижение ЦК в передней поясной извилине с точностью до 81% (чувствительность 83%, специфичность 78%) чаще наблюдалось у женщин с РДР [39].

Таким образом, выявлено несколько общих между БР и ССЗ предполагаемых патогенетических механизмов и биологических факторов риска, однако до конца не установлены их взаимодействия и временные отношения.

Лекарственная терапия

Двусторонняя связь между различными клиническими и лабораторными показателями ССЗ и БР может отражать глубокие патофизиологические процессы взаимодействия, что отчасти подтверждается перекрестной эффективностью лекарственных препаратов при этих заболеваниях. Наибольший интерес в этом отношении представляет применение статинов, ингибиторов 3-гидрокси-3-метил-глутарил-КоА-редуктазы, которые изучались для предотвращения и/или лечения депрессии за счет снижения ими негативных последствий воспаления и повышенного уров-

ня липопротеинов низкой плотности [40, 41]. Метаанализ 3 небольших клинических исследований ($n=165$) терапии депрессии селективными ингибиторами обратного захвата серотонина в комбинации со статинами показал положительный результат: СРС (стандартизованное различие средних) при 95% ДИ 0,73 [42]. Но более обширный метаанализ исследований статинов как средства аугментации (7 рандомизированных клинических исследований – РКИ, $n=2105$) не выявил значимого влияния на психическое состояние, хотя и показал некоторое улучшение в отношении депрессивных симптомов (СРС 0,43) [43]. Определенный интерес представляет также использование при БР некоторых антигипертензивных средств. Метаанализ 6 РКИ верапамила при маниакальных состояниях не показал какой-либо существенной пользы [44], а метаанализ 11 РКИ обнаружил незначительный ($\text{СРС} \leq 0,15$) положительный эффект ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антагонистов рецепторов ангиотензина на психическое состояние [45], однако ИАПФ связаны с более низким риском госпитализации из-за обострений аффективных расстройств [46]. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

Известно, что нормотимические и антипсихотические средства, которые являются базовой терапией БР, зачастую приводят к повышению ИМТ и увеличивают ССФР [47, 48]. Литий ассоциируется с увеличением массы тела, но, вероятно, в меньшей степени, чем вальпроаты или антипсихотики [48, 49]. Известно, что прием антипсихотиков II поколения (АВП) способствует повышению ИМТ и развитию метаболического синдрома у больных шизофренией [50]. Подобные исследования при БР на данный момент ограничены. Но учитывая расширение показаний АВП в рамках современных подходов в лечении БР, развитие метаболического синдрома при их применении может повышать риск развития ССЗ и требует регулярного мониторинга клинической ситуации. С другой стороны, выявлено, что АВП обладают плеiotропными свойствами и могут подавлять реакцию системного воспаления в связи с высвобождением оксида азота, гомеостазом кальция и другими механизмами, что в результате может уменьшать риск развития ССЗ [51]. Также нужно отметить высокую частоту полипрагмазии при БР и значительную вероятность развития лекарственных взаимодействий [52].

Заключение

Взаимоотношение ССЗ и БР носит многофакторный системный характер, вероятно, базирующийся на общей генетической уязвимости. Многие системные биологические медиаторы, связанные, например, с процессами воспаления и оксидативным стрессом, перекрестно участвуют в патогенезе обоих заболеваний. Современные нейровизуализационные исследования обнаружили связь ССФР со структурными изменениями головного мозга у больных с БР. Поэтому будущие исследования должны быть сфокусированы на выявлении потенциальных биомаркеров прогрессирования ССЗ при БР. Необходима разработка общей биосигнатуры с конвергированием информации различных научных направлений (геномика, нейровизуализация, молекулярная нейробиология, нейрофизиология, нейроэндокринология, иммунология, нейропсихология, трансомиогенетические клинко-биометрические данные и др.). Важная роль в этом принадлежит развитию точной медицины и персонализированному подходу к лечению больного, предусматривающим учет индивидуальной вариативности генов, окружающей среды и жизненного стиля.

В настоящее время нет убедительных данных, что высокий риск развития ССЗ у пациентов с БР напрямую связан с длительным приемом психофармакотерапии. Существуют некоторые данные об эффективности применения статинов и ИАПФ у больных с БР для снижения ССФР, однако этих результатов пока недостаточно, чтобы рекомендовать их в психиатрической практике. Кроме того, присоединение нового медикаментозного средства повышает риск возникновения лекарственных взаимодействий и побочных эффектов.

Таким образом, БР является сложным для диагностики психическим расстройством, больные с которым нуждаются в постоянном наблюдении со стороны не только психиатров, но и врачей общего профиля для снижения риска развития угрожающих жизни ССЗ.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Список сокращений

АВП – антипсихотики II поколения
БР – биполярное расстройство
ДИ – доверительный интервал
ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИЛ – интерлейкин
ИМТ – индекс массы тела
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОШ – отношение шансов
РДР – рекуррентное депрессивное расстройство

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

РКИ – рандомизированное клиническое исследование
СРС – стандартизованное различие средних при 95% доверительном интервале
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССФР – сердечно-сосудистые факторы риска
ЦК – церебральный кровоток
BDNF – нейротрофический фактор головного мозга
ES – размер эффекта

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Психиатрия: национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Т.Б. Дмитриевой, Н.Г. Незнанова, Ю.А. Александровского и др. М.: ГЕОТАР Медицина, 2012 [Psikhiatriia: natsional'noe rukovodstvo. Kratкое izdanie. Pod red. TB Dmitrievoi, NG Neznanova, UA Aleksandrovskogo. Moscow, Geotar Medicina. 2012 (in Russian)].
2. Lish JD, Dime-Meenan S, Whybrow PC, et al. The National Depressive and Manic-depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord.* 1994;31(4):281-94. DOI:10.1016/0165-0327(94)90104-X
3. Hirschfeld RM, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2003;64(2):161-74.
4. Angst J, Azorin JM, Bowden CL, et al. Prevalence and characteristics of undiagnosed bipolar disorders in patients with a major depressive episode: The BRIDGE study. *Arch Gen Psychiatry.* 2011. 68(8):791-8. DOI:10.1001/archgenpsychiatry.2011.87
5. Mosolov SN, Ushkalova AV, Kostyukova EG, et al. Bipolar II disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression. *Bipolar Disord.* 2014;16(4):389-99. DOI:10.1111/bdi.12192
6. Angst J, Adolfsson R, Benazzi F, et al. The HCL-32: towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients. *J Affect Disord.* 2005;88:217-33. DOI:10.1016/j.jad.2005.05.0111
7. Solomon DA, Leon AC, Maser JD, et al. Distinguishing bipolar major depression from unipolar major depression with the screening assessment of depression-polarity (SAD-P). *J Clin Psychiatry.* 2006;67(3):434-42. DOI:10.4088/JCP.v67n0315
8. Mosolov SN, Ushkalova AV, Kostyukova EG, et al. Validation of the Russian version of the hypomania checklist (HCL-32) for the detection of bipolar II disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression. *J Affect Disord.* 2014;155(1):90-5. DOI:10.1016/j.jad.2013.10.029
9. Osby U, Westman J, Hallgren J, et al. Mortality trends in cardiovascular causes in schizophrenia, bipolar and unipolar mood disorder in Sweden 1987-2010. *Eur J Public Health.* 2016;26:867-71. DOI:10.1093/eurpub/ckv245
10. Goldstein BI, Fagioliini A, Houck P, et al. Cardiovascular disease and hypertension among adults with bipolar I disorder in the United States. *Bipolar Disord.* 2009;11:657-62. DOI:10.1111/j.1399-5618.2009.00735.x
11. Мосолов С.Н., Федорова Е.Ю. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при биполярном расстройстве. Клинико-социальные факторы. *Терапевтический архив.* 2021;93(12):1556-61 [Mosolov SN, Fedorova EYu. The risk of developing cardiovascular disease in bipolar disorder. Clinical and social factors. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021;93(12):1556-61 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.12.201175
12. Петрова Н.Н., Майорова М.А. Роль кинуренинового пути в развитии и терапии депрессии. *Современная терапия психических расстройств.* 2018;4:2-7 [Petrova NN, Maiorova MA. The Role of Kynurenine Pathway in Development and Therapy of Depression. *Current Therapy of Mental Disorders.* 2018;4:2-7 (in Russian)]. DOI:10.21265/PSYPH.2018.47.21771
13. Goldstein BI, Young LT. Toward clinically applicable biomarkers in bipolar disorder: focus on BDNF, inflammatory markers, and endothelial function. *Curr Psychiatry Rep.* 2013;15:425. DOI:10.1007/s11920-013-0425-9
14. Brietzke E, Stertz L, Fernandes BS, et al. Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2009;116:214-7. DOI:10.1016/j.jad.2008.12.001
15. Munkholm K, Vinberg M, Vedel Kessing L. Cytokines in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2013;144:16-27. DOI:10.1016/j.jad.2012.06.010
16. Buckley DI, Fu R, Freeman M, et al. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2009;151:483-95. DOI:10.7326/0003-4819-151-7-200910060-00009
17. Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, et al. Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19:42. DOI:10.1007/s11883-017-0678-6
18. Forstermann U, Xia N, Li H. Roles of Vascular Oxidative Stress and Nitric Oxide in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Circ Res.* 2017;120:713-35. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.309326
19. Incalza MA, D'Oria R, Natalicchio A, et al. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascul Pharmacol.* 2018;100:1-19. DOI:10.1016/j.vph.2017.05.005
20. Huggins GS. Genetic Susceptibility to Oxidative Stress and Cardiovascular Disease. *EBioMedicine.* 2015;2:1864-5. DOI:10.1016/j.ebiom.2015.11.042

21. Andreazza AC, Shao L, Wang J-F, et al. Mitochondrial complex I activity and oxidative damage to mitochondrial proteins in the prefrontal cortex of patients with bipolar disorder mitochondrial dysfunction and oxidative stress. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67:360-8. DOI:10.1001/archgenpsychiatry.2010.22
22. Wang J-F, Shao L, Sun X, et al. Increased oxidative stress in the anterior cingulate cortex of subjects with bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar Disord*. 2009;11:523-9. DOI:10.1111/j.1399-5618.2009.00717.x
23. Jin H, Chen Y, Wang B, et al. Association between brain-derived neurotrophic factor and von Willebrand factor levels in patients with stable coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18:23. DOI:10.1186/s12872-018-0762-z
24. Kaess BM, Preis SR, Lieb W, et al. Circulating Brain-derived Neurotrophic Factor Concentrations and the Risk of Cardiovascular Disease in the Community. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e001544. DOI:10.1161/JAHA.114.001544
25. Alomari MA, Khabour OF, Maikano A, et al. Vascular function and brain-derived neurotrophic factor: The functional capacity factor. *Vasc Med*. 2015;20:518-26. DOI:10.1177/1358863X15598390
26. Donovan MJ, Lin MI, Wiegand P, et al. Brain derived neurotrophic factor is an endothelial cell survival factor required for intramyocardial vessel stabilization. *Development*. 2000;127:4531-40. DOI:10.1242/dev.127.21.4531
27. Matsuo K, Walss-Bass C, Nery FG, et al. Neuronal correlates of brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and morphometric abnormalities in bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34:1904-13. DOI:10.1038/npp.2009.23
28. Fernandes BS, Gama CS, Cereser KM, et al. Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders: a systematic review and meta-regression analysis. *J Psychiatr Res*. 2011;45:995-1004. DOI:10.1016/j.jpsychires.2011.03.002
29. Smith EE. Leukoaraiosis and stroke. *Stroke*. 2010;41:S139-43. DOI:10.1161/STROKEAHA.110.596056
30. Beyer JL, Young R, Kuchibhatla M, et al. Hyperintense MRI lesions in bipolar disorder: A meta-analysis and review. *Int Rev Psychiatry*. 2009;21:394-409. DOI:10.1080/09540260902962198
31. Bond DJ, Ha TH, Lang DJ, et al. Body mass index-related regional gray and white matter volume reductions in first-episode mania patients. *Biol Psychiatry*. 2014;76:138-45. DOI:10.1016/j.biopsych.2013.08.030
32. Kuswanto CN, Sum MY, Yang GL, et al. Increased body mass index makes an impact on brain white-matter integrity in adults with remitted first-episode mania. *Psychol Med*. 2014;44:533-41. DOI:10.1017/S0033291713000858
33. Bond DJ, Su W, Honer WG, et al. Weight gain as a predictor of frontal and temporal lobe volume loss in bipolar disorder: A prospective MRI study. *Bipolar Disord*. 2019;21:50-60. DOI:10.1111/bdi.12722
34. Shi Y, Thrippleton MJ, Makin SD, et al. Cerebral blood flow in small vessel disease: A systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36:1653-67. DOI:10.1177/0271678X16662891
35. Toma S, MacIntosh BJ, Swardfager W, et al. Cerebral blood flow in bipolar disorder: A systematic review. *J Affect Disord*. 2018;241:505-13. DOI:10.1016/j.jad.2018.08.040
36. Bhardwaj R, Chakrabarti S, Mittal BR, et al. A single photon emission computerized tomography (SPECT) study of regional cerebral blood flow in bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2010;11:334-43. DOI:10.3109/15622970802575977
37. Zhao L, Wang Y, Jia Y, et al. Microstructural Abnormalities of Basal Ganglia and Thalamus in Bipolar and Unipolar Disorders: A Diffusion Kurtosis and Perfusion Imaging Study. *Psychiatry Investig*. 2017;14:471-82. DOI:10.4306/pi.2017.14.4.471
38. Kruger S, Alda M, Young LT, et al. Risk and resilience markers in bipolar disorder: brain response to emotional challenge in bipolar patients and their healthy siblings. *Am J Psychiatry*. 2006;163:257-64. DOI:10.1176/appi.ajp.163.2.257
39. Almeida JR, Mourao-Miranda J, Aizenstein HJ, et al. Pattern recognition analysis of anterior cingulate cortex blood flow to classify depression polarity. *Br J Psychiatry*. 2013;203:310-1. DOI:10.1192/bjp.bp.112.122838
40. Kim SW, Kang HJ, Bae KY, et al. Interactions between proinflammatory cytokines and statins on depression in patients with acute coronary syndrome. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;80:250-4. DOI:10.1016/j.pnpbp.2017.07.003
41. Persons JE, Robinson JG, Payne ME, et al. Serum lipid changes following the onset of depressive symptoms in postmenopausal women. *Psychiatry Res*. 2017;247:282-7. DOI:10.1016/j.psychres.2016.12.006
42. Salagre E, Fernandes BS, Dodd S, et al. Statins for the treatment of depression: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Affect Disord*. 2016;200:235-42. DOI:10.1016/j.jad.2016.04.047
43. O'Neil A, Sanna L, Redlich C, et al. The impact of statins on psychological wellbeing: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2012;10:154. DOI:10.1186/1741-7015-10-154
44. Cipriani A, Saunders K, Attenburrow MJ, et al. A systematic review of calcium channel antagonists in bipolar disorder and some considerations for their future development. *Mol Psychiatry*. 2016;21:1324-32. DOI:10.1038/mp.2016.86
45. Brownstein DJ, Salagre E, Kohler C, et al. Blockade of the angiotensin system improves mental health domain of quality of life: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Aust N Z J Psychiatry*. 2018;52:24-38. DOI:10.1177/0004867417721654
46. Boal AH, Smith DJ, McCallum L, et al. Monotherapy with Major Antihypertensive Drug Classes and Risk of Hospital Admissions for Mood Disorders. *Hypertension*. 2016;68:1132-8. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08188
47. Мосолов С.Н. Сравнительная эффективность профилактического применения карбоната лития, карбамазепина, вальпроата натрия при аффективных и шизоаффективных психозах. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1991;4:78-83 [Mosolov SN. Comparative efficacy of preventive use of lithium carbonate, carbamazepine and sodium valproate in affective and schizoaffective psychoses. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 1991;4:78-83 (in Russian)].
48. Petri E, Bacci O, Barbuti M, et al. Obesity in patients with major depression is related to bipolarity and mixed features: evidence from the BRIDGE-II-MIX study. *Bipolar Disord*. 2017;378(12):1561-8. DOI:10.1111/bdi.12519
49. Bowden CL, Hranov L, Chen E, et al. Efficacy of valproate versus lithium in mania or mixed mania: a randomized, open 12-week trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 2010;25:60-7. DOI:10.1097/YIC.0b013e32833ac1b
50. Алфимов П.В., Рывкин П.В., Ладыженский М.Я., и др. Метаболический синдром у больных шизофренией (обзор литературы). *Современная терапия психических расстройств*. 2014;3:8-14 [Alfimov PV, Ryvkin PV, Ladyzhensky MY, et al. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia (a review). *Current Therapy of Mental Disorders*. 2014;3:8-14 (in Russian)].
51. Al-Amin MM, Nasir Uddin MM, Mahmud Reza H. Effects of antipsychotics on the inflammatory response system of patients with schizophrenia in peripheral blood mononuclear cell cultures. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2013;11:144-51. DOI: 10.9758/CPN.2013.11.3.144
52. Костюкова Е.Г. Алгоритм биологической терапии депрессии при bipolarном аффективном расстройстве. *Современная терапия психических расстройств*. 2020;4:36-45 [Kostyukova EG. Algorithm of biological treatment of depression in bipolar affective disorder. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2020;4:36-45 (in Russian)]. DOI: 10.21265/PSYPH.2020.97.57.005

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.08.2020



Практические рекомендации по диагностике транстретиновой амилоидной кардиомиопатии (ATTR-КМП или транстретинового амилоидоза сердца)

С.Н. Терешенко^{1,2}, И.В. Жиров^{✉1,2}, О.М. Моисеева^{3,4}, Т.В. Адашева⁵, А.А. Аншелес¹, О.Л. Барбараш^{6,7}, А.С. Галявич⁸, А.Я. Гудкова^{3,4}, Д.А. Затейшиков^{9,10}, А.А. Костарева³, С.Н. Насонова¹, С.В. Недогода¹¹, Т.Б. Печерина⁶, Д.В. Рыжкова³, В.Б. Сергиенко¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁶ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия;

⁷ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия;

⁸ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

⁹ГБУЗ «Городская клиническая больница №51» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

¹⁰ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

¹¹ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

Аннотация

В статье суммированы данные обновленных международных протоколов и рекомендаций по диагностике транстретиновой амилоидной кардиомиопатии (ATTR-КМП). Представлен краткий обзор по методам инвазивной и неинвазивной диагностики и их сочетаниям, для каждой из диагностических опций и инструментов приводится анализ доказательной базы. В статье описан адаптированный алгоритм последовательной диагностики и дифференциальной диагностики пациентов с подозрением на ATTR-КМП с учетом сочетания клинических проявлений и данных обследования. Предлагаемый алгоритм в сочетании с осведомленностью специалистов первичного звена о «красных флагах» заболевания и визуализирующих критериях, а также информирование пациента о возможности терапии ATTR-амилоидоза и опасностях отсроченной постановки диагноза позволят обеспечить своевременную маршрутизацию пациента и назначение специфического лечения.

Ключевые слова: транстретиновая амилоидная кардиомиопатия, клинические рекомендации, диагностика, сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, скинтиграфия

Для цитирования: Терешенко С.Н., Жиров И. В., Моисеева О.М., Адашева Т.В., Аншелес А.А., Барбараш О.Л., Галявич А.С., Гудкова А.Я., Затейшиков Д.А., Костарева А.А., Насонова С.Н., Недогода С.В., Печерина Т.Б., Рыжкова Д.В., Сергиенко В.Б. Практические рекомендации по диагностике транстретиновой амилоидной кардиомиопатии (ATTR-КМП или транстретинового амилоидоза сердца). Терапевтический архив. 2022;94(4):584–595. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201465

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Жиров Игорь Витальевич** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», проф. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: izhirov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4066-2661

Терешенко Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», зав. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-9234-6129

Моисеева Ольга Михайловна – д-р мед. наук, дир. Института сердца и сосудов, рук. отд. некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», проф. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0002-7817-3847

Адашева Татьяна Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», чл. президиума РНМОТ. ORCID: 0000-0002-3763-8994

Аншелес Алексей Аркадьевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. радионуклидной диагностики и позитронно-эмиссионной томографии ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0002-2675-3276

Барбараш Ольга Леонидовна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ НИИ КПССЗ, зав. каф. кардиологии ФГБОУ ВО КемГМУ. ORCID: 0000-0002-4642-3610

Галявич Альберт Сарварович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. кардиологии фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». ORCID: 0000-0002-4510-6197

✉ **Igor V. Zhirov.** E-mail: izhirov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4066-2661

Sergey N. Tereshchenko. ORCID: 0000-0001-9234-6129

Olga M. Moiseeva. ORCID: 0000-0002-7817-3847

Tatiana V. Adasheva. ORCID: 0000-0002-3763-8994

Alexey A. Ansheles. ORCID: 0000-0002-2675-3276

Olga L. Barbarash. ORCID: 0000-0002-4642-3610

Albert S. Galyavich. ORCID: 0000-0002-4510-6197

Practical guidelines for the diagnosis and treatment of transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM or transthyretin cardiac amyloidosis)

Sergey N. Tereshchenko^{1,2}, Igor V. Zhironov^{1,2}, Olga M. Moiseeva^{3,4}, Tatiana V. Adasheva⁵, Alexey A. Ansheles¹, Olga L. Barbarash^{6,7}, Albert S. Galyavich⁸, Alexandra Ja. Gudkova^{3,4}, Dmitry A. Zateyshchikov^{9,10}, Anna A. Kostareva³, Svetlana N. Nasonova¹, Sergey V. Nedogoda¹¹, Tamara B. Pecherina⁶, Daria V. Ryzhkova³, Vladimir B. Sergienko¹

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

³Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

⁴Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁵Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

⁶Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia;

⁷Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia;

⁸Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

⁹City Clinical Hospital №51, Moscow, Russia;

¹⁰Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia;

¹¹Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract

This paper summarizes the data from updated international protocols and guidelines for diagnosis of transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM). The invasive and non-invasive diagnosis techniques and their combinations are briefly reviewed; the evidentiary foundations for each diagnostic option and tool are analyzed. The paper describes a customized algorithm for sequential diagnosis and differential diagnosis of patients with suspected ATTR-CM with allowance for the combination of clinical signs and diagnostic findings. Along with the awareness of primary care providers about the red flags of the disease and visualization criteria, as well as providing information to the patients about the possibility of performing therapy of ATTR amyloidosis and the risks of delayed diagnosis, the proposed algorithm enables timely patient routing and prescribing specific treatment.

Keywords: transthyretin amyloid cardiomyopathy, clinical guidelines, diagnosis, heart failure with preserved ejection fraction, scintigraphy

For citation: Tereshchenko SN, Zhironov IV, Moiseeva OM, Adasheva TV, Ansheles AA, Barbarash OL, Galyavich AS, Gudkova AJa, Zateyshchikov DA, Kostareva AA, Nasonova SN, Nedogoda SV, Pecherina TB, Ryzhkova DV, Sergienko VB. Practical guidelines for the diagnosis and treatment of transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM or transthyretin cardiac amyloidosis). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(4):584–595. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201465

Введение

Транстиретиновая амилоидная кардиомиопатия (ATTR-КМП) представляет собой малоизученную причину быстро прогрессирующей сердечной недостаточности (СН) [1, 2], которая может протекать с преимущественным поражением сердца или как часть системного заболевания [3]. ATTR-КМП относится к группе системных амилоидозов – патологий, для которых характерно отложение амилоидных фибрилл в межклеточном пространстве различных тканей, что приводит к прогрессирующей дисфункции органов и

систем [4]. Амилоидные фибриллы образуются в результате агрегации неправильно свернутых белков [5, 6], и ATTR-КМП вызывается отложением транстиретина (TTR) – белка плазмы, преимущественно продуцируемого в печени, который отвечает за транспорт тироксина и ретинола [7]. На данный момент известно более 30 различных типов белков, способных формировать амилоид и вызывать локальные или системные поражения [2, 5, 8, 9]. В зависимости от типа для каждого амилоидоза характерна различная тропность к отдельным органам и тканям. В отношении амилоидоза сердца

Гудкова Александра Яковлевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», зав. лаб. кардиомиопатий НИИ сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра, проф. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0003-0156-8821

Затейшиков Дмитрий Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. первичным сосудистым отделением ГБУЗ ГКБ №51, зав. каф. терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ. ORCID: 0000-0001-7065-2045

Костарева Анна Александровна – д-р мед. наук, дир. Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». ORCID: 0000-0002-9349-6257

Насонова Светлана Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0002-0920-7417

Недогода Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолгГМУ. ORCID: 0000-0001-5981-1754

Alexandra Ia. Gudkova. ORCID: 0000-0003-0156-8821

Dmitry A. Zateyshchikov. ORCID: 0000-0001-7065-2045

Anna A. Kostareva. ORCID: 0000-0002-9349-6257

Svetlana N. Nasonova. ORCID: 0000-0002-0920-7417

Sergey V. Nedogoda. ORCID: 0000-0001-5981-1754

более 85% случаев приходится на амилоидоз, белком-предшественником которого являются легкие цепи иммуноглобулинов (AL-амилоидоз) и транстиретин (ATTR-амилоидоз) [1, 10, 11]. Важной особенностью ATTR-амилоидоза является то, что он представлен в двух формах: приобретенной формой, развивающейся на фоне аномального накопления TTR дикого типа (ATTRwt) [5, 12], и вариантной (ATTRv) генетически обусловленной наследственной формой, причиной которой являются известные на данный момент более 140 вариантов мутаций в гене TTR [13–15] и которая также известна как мутантная форма (ATTRm).

Главная опасность и отличительная черта патологических изменений при этих обеих формах (как и при других типах амилоидоза сердца) – быстрое прогрессирование тяжелой дисфункции сердца [11, 16, 17] при частичной или полной рефрактерности к стандартной терапии типичными препаратами для лечения СН (такими как β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов ангиотензина II) [3, 18]. Одновременно следует отметить отсутствие патогномичных симптомов [19] и сложности в ранней диагностике и верификации диагноза [9, 20–22]. Трудности в диагностике приводят к отсутствию настороженности врачей и, как следствие, неоправданно низкой выявляемости заболевания на ранних стадиях. При этом распространенность заболевания значительно недооценена: на данный момент ряд исследований свидетельствует о том, что среди пациентов с признаками гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) от 5 до 16% случаев кардиомиопатий (КМП) могут быть обусловлены ATTR-амилоидозом [6, 23], а среди пациентов старше 80 лет ATTR-амилоидные депозиты на аутопсии обнаруживаются почти в 25% случаев [17, 24].

Агрессивность течения заболевания такова, что в отсутствие специфического лечения медиана выживаемости составляет всего от 2 до 3,5 года для различных форм ATTR-амилоидоза [25, 26], а для AL-амилоидоза – еще меньше (менее 1 года [20, 27]). Это обусловлено тем, что накопление амилоида не только вызывает СН, но и увеличивает риск нарушений проводимости, фибрилляции предсердий, эмболического инсульта и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Прогноз для пациентов значительно улучшается при своевременном назначении болезнь-модифицирующей терапии с существенным снижением частоты госпитализаций и повышением качества жизни, а также снижением уровня смертности за первые 2,5 года терапии как минимум на 13% [28] и улучшением медианы прогноза выживаемости пациентов до 5,43 года [25]. Именно поэтому ранняя диагностика и типирование амилоидоза являются критичными, и диагноз амилоидоза сердца должен быть исключен у всех пациентов с быстропрогрессирующей СН, ассоциированной с определенными типами ремоделирования (по

фенотипу гипертрофической КМП – ГКМП, рестриктивной КМП – РКМП или смешанному ГКМП+РКМП), в том числе при сохраненной фракции выброса (ФВ) ЛЖ [2, 20, 29].

На протяжении нескольких десятилетий «золотым стандартом» верификации диагноза амилоидоза сердца являлась биопсия миокарда с последующим гистологическим анализом [12], которая до сих пор остается основным методом диагностики для многих видов амилоидоза. Однако данная процедура помимо высокого риска осложнений для пациента [24] требует последующих сложных диагностических процедур по типированию амилоида. К ним относятся проведение и интерпретация результатов гистологического, иммуногистохимического или масс-спектрометрического исследований. При этом показатели чувствительности и специфичности данных методов в отдельных исследованиях демонстрируют очень высокую вероятность ошибки [4, 27], поскольку для них необходимы высокотехнологичное оборудование, высокая квалификация специалистов и большой опыт интерпретации результатов, что не всегда доступно в локальных центрах. Более того, ее назначение зачастую требовало, чтобы врач уже заподозрил амилоидоз и исключил все остальные возможные варианты, на что может уйти недопустимо длительное время. Для AL-амилоидоза в исследованиях показано, что пациентам приходится посетить до 5 врачей, прежде чем диагноз будет подтвержден [27]; в случае ATTR-амилоидоза этот показатель может оказаться еще хуже.

Хотя об эффекте специфического накопления ряда радиофармпрепаратов (РФП) в миокарде при ATTR-КМП известно давно, только в 2017 г. проведено многоцентровое клиническое исследование для разработки и утверждения критериев данного вида диагностики [12]. Это исследование открыло перспективы использования и применения неинвазивной диагностики для верификации ATTR-КМП. Однако консенсусы зарубежных сообществ предлагают несколько различающиеся протоколы действий врача при подозрениях на ATTR-амилоидоз. Мы суммировали данные международных протоколов и рекомендаций по методам инвазивной и неинвазивной диагностики ATTR-амилоидоза [2, 20, 26, 29–35]. Для каждой из диагностических опций и инструментов приводится анализ доказательной базы, а также предлагается алгоритм последовательной диагностики и дифференциальной диагностики пациентов с подозрением на данное заболевание с учетом сочетания клинических проявлений и данных лабораторной диагностики.

Клинические проявления и «красные флаги» ATTR-КМП

Развитие ATTR-КМП помимо прогрессирующего ухудшения работы сердца в большинстве случаев сопровождается экстракардиальными проявлениями и симптомами,

Печерина Тамара Борзалиевна – канд. мед. наук, доц., ст. науч. сотр. лаб. патологии кровообращения отд. клинической кардиологии ФГБНУ НИИ КРССЗ. ORCID: 0000-0002-4771-484X

Рыжкова Дарья Викторовна – д-р мед. наук, проф., врач-радиолог высшей категории, гл. науч. сотр. научно-исследовательского отд. ядерной медицины и тераностики Института онкологии и гематологии, рук. научно-клинического объединения ядерной медицины, зав. каф. ядерной медицины и радиационных технологий Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». E-mail: d_ryjkova@mail.ru; ORCID 0000-0002-7086-9153

Сергиенко Владимир Борисович – д-р мед. наук, проф., рук. отд. радионуклидной диагностики и позитронно-эмиссионной томографии ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0002-0487-6902

Tamara B. Pecherina. ORCID: 0000-0002-4771-484X

Daria V. Ryzhkova. ORCID: 0000-0002-7086-9153

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

поскольку данный тип амилоидоза носит системный характер и может поражать ряд других органов и тканей [3, 27]. Однако как сердечные, так и экстракардиальные проявления не являются специфичными для данной патологии, приводя к появлению сердечных, неврологических и смешанных форм заболевания [13, 36]. Развитие АТТР-амилоидоза также не сопровождается изменением лабораторных показателей, которые обладали бы достаточной специфичностью или чувствительностью, чтобы их можно было использовать в качестве самостоятельных диагностических маркеров [37]. Это приводит к ситуации, когда, с одной стороны, диагностика и верификация АТТР-амилоидоза достаточно сложны, а с другой – любое промедление с постановкой диагноза чревато существенным ухудшением прогноза пациента из-за быстрого прогрессирования заболевания [2, 24]. Важным аспектом ранней диагностики является настороженность специалиста первичного звена, и для решения этой задачи в международных клинических рекомендациях определены «красные флаги» [2, 20, 31] – клинические и лабораторные показатели, сочетание которых нетипично для других видов КМП и по которым врач может заподозрить у пациента АТТР-амилоидоз даже на ранних стадиях и своевременно направить на диагностику.

Главным и наиболее распространенным признаком является необъяснимое утолщение стенки недилатированного ЛЖ (более 12 мм), клинически проявляющееся СН с сохраненной ФВ ЛЖ [2, 29]. Однако для того, чтобы заподозрить АТТР-амилоидоз сердца, на данный момент принято, что данное проявление должно сопровождаться как минимум еще одним «красным флагом», касающимся сердечных или внесердечных проявлений заболевания [2].

Кардиальные симптомы

Существуют различные признаки, которые позволяют лечащему врачу заподозрить наличие сердечного амилоидоза. Они включают в себя прежде всего СН, которая не соответствует «объективным» результатам эхокардиограммы, «необъяснимую» правожелудочковую недостаточность при наличии якобы «нормальной» функции желудочков и клапанов или «идиопатический» перикардиальный выпот. Эти нарушения в работе сердца связаны с отложением амилоидных фибрилл в тканях миокарда, что делает желудочки утолщенными и неэластичными, уменьшая ударный объем [38, 39]. При этом рестриктивный тип наполнения ЛЖ при АТТР-КМП в большинстве случаев сопровождается сохранной ФВ. Если же на поздних стадиях заболевания ФВ снижается, то степень ее снижения не соответствует тяжести СН. Стойкое повышение уровня тропонина, непропорционально низкий вольтаж комплекса QRS или раннее заболевание проводящей системы также являются признаками, которые могут позволить заподозрить амилоидоз сердца. Международные консенсусы и клинические рекомендации выделяют 10 основных «красных флагов», касающихся нарушений работы сердца именно при амилоидозе сердца [2, 26, 31, 34]:

- СН с сохраненной ФВ ЛЖ в ≥ 65 лет;
- стеноз аортального клапана в ≥ 65 лет (в том числе низкотоковый, низкоградиентный);
- гипотензия, в том числе ортостатическая, или «нормотензия» у пациента с артериальной гипертензией в анамнезе;
- отягощенный семейный анамнез (хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия, идиопатическая полиневропатия у родственников 1-й линии родства);

- аномальное соотношение вольтаж/масса: комбинация ЭКГ (низкий вольтаж) + увеличение толщины стенок ЛЖ ≥ 12 мм на эхокардиографии (ЭхоКГ) при исключении экстракардиальных причин;
- «псевдоинфарктный» паттерн на ЭКГ при отсутствии гемодинамически значимых стенозов;
- нарушения проводимости (синоатриальной, атрио-вентрикулярной, внутрижелудочковой – широкий комплекс QRS);
- субэндокардиальное/трансмуральное накопление контраста при позднем усилении гадолинием или увеличение внеклеточного объема на магнитно-резонансной томографии (МРТ);
- сниженная продольная деформация ЛЖ. Снижение деформации базальных отделов при сохранности апикальных (apical sparing);
- непропорционально высокий уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP).

Экстракардиальные симптомы

Экстракардиальные признаки и симптомы усиливают подозрение на заболевание амилоидозом. Для них в большей степени характерно разное сродство к различным типам амилоидоза. Наиболее характерными из внесердечных проявлений для АТТР-амилоидоза являются:

- разрыв сухожилия бицепса (АТТРwt);
- симптомный стеноз спинномозгового канала поясничного отдела (АТТРwt);
- двусторонний синдром запястного канала (АТТРwt, АТТРv);
- сенсомоторная полинейропатия, прогрессирующая по типу «от дистального к проксимальному» (АТТРv);
- вегетативная дисфункция, включая желудочно-кишечные расстройства и чувство быстрого насыщения (АТТРwt, АТТРv);
- глухота (АТТРwt);
- помутнение хрусталика (АТТРv).

Для дифференциальной диагностики между различными типами амилоидоза важно учитывать, что есть также экстракардиальные проявления, более характерные для AL-амилоидоза, однако иногда встречающиеся и при АТТР: быстрота появления кровоизлияний на коже, макроглоссия, протеинурия и почечная недостаточность [2].

Инвазивная диагностика

Эндомиокардиальная биопсия – «золотой стандарт» при постановке диагноза

Первым шагом в диагностике АТТР-КМП является обязательное подтверждение вовлеченности сердечной ткани в поражение амилоидозом [2, 11, 27, 40]. До появления современного комплекса методов неинвазивной диагностики (сцинтиграфия в сочетании с лабораторными тестами, исключающими AL-амилоидоз [40]) единственным достоверным способом верификации диагноза являлась эндомиокардиальная биопсия. После окрашивания конго независимо от степени толщины стенки ЛЖ наблюдаются красно-кирпичный цвет и зеленое свечение (эффект двойного лучепреломления) в поляризованном свете, что свидетельствует об отложении масс амилоида [5, 41]. За идентификацией амилоида должна следовать классификация белка амилоидных фибрилл для уточнения типа амилоидоза, прогнозирования клинического течения заболевания и подбора терапии. Мировым «золотым стандартом» определения типа амилоида остаются масс-спек-

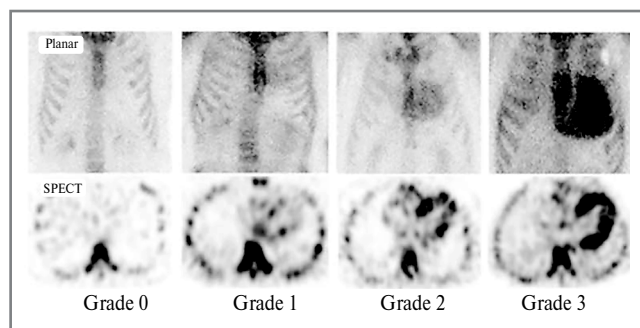


Рис. 1. Оценка поглощения остеотропного РФП миокардом при скинтиграфии с фосфатными комплексами, меченными ^{99m}Tc . Степень 0: отсутствие поглощения миокардом РФП и нормальное поглощение костной тканью; степень 1: поглощение миокардом в меньшей степени, чем костной тканью; степень 2: аналогичное поглощение миокардом и костной тканью; и степень 3: поглощение миокардом больше, чем поглощение костной тканью либо отсутствие поглощения костной тканью.

Примечание. SPECT – однофотонная эмиссионная компьютерная томография, Grade – степень.

Fig. 1. Evaluation of the absorption of an osteotropic radiopharmaceutical by the myocardium during scintigraphy with phosphate complexes labeled with ^{99m}Tc . Grade 0: no myocardial uptake of the radiopharmaceutical and normal uptake by bone tissue; grade 1: absorption by the myocardium to a lesser extent than by the bone tissue; grade 2: similar myocardial and bone uptake; and grade 3: myocardial uptake is greater than bone uptake or no bone uptake.

трометрия, иммуногистохимия или иммуноэлектронная микроскопия [29]. Однако существуют технические трудности для рутинного их применения, связанные преимущественно с низкой доступностью оборудования преимущественно только в федеральных многопрофильных или научных центрах.

Экстракардиальная биопсия в качестве альтернативы эндокардиальной биопсии

При отсутствии возможности или отказе пациента от проведения эндокардиальной биопсии в настоящее время для подтверждения диагноза амилоидоза сердца также может использоваться комбинация экстракардиальной биопсии (как правило, биопсия подкожно-жировой клетчатки, слюнных желез, слизистой оболочки прямой кишки, почек) в сочетании с подтверждением поражения сердца с помощью неинвазивных методов обследования функции сердца. Однако даже для AL-амилоидоза частота выявления составляет всего от 50 до 80% [12], при том что это максимальный показатель среди всех видов амилоидоза. Для ATTR этот показатель существенно ниже, поскольку данный тип амилоидных фибрилл отличается слабой конгофилией даже в сердечной ткани, и по этой причине выявить этот тип амилоидоза не всегда удается даже при повторных биопсиях из разных органов и тканей [42]. В любом случае подтверждение отложения амилоида при экстракардиальной биопсии должно сочетаться либо с характерными признаками кардиального амилоидоза по данным ЭхоКГ, при отсутствии альтернативной причины увеличения толщины стенки ЛЖ, либо с характерными признаками при МРТ сердца, проведенной с контрастным усилением гадолинием [1, 36, 40].

Неинвазивная диагностика

Сцинтиграфическое исследование

ATTR-амилоидоз отличается от всех остальных видов амилоидоза тем, что для него помимо инвазивной диагностики разработаны и применяются протоколы неинвазивной диагностики заболевания [16, 20, 43]. Сцинтиграфия миокарда с остеотропными РФП позволяет неинвазивно с очень высокой специфичностью (>99%) и достаточной чувствительностью (86%) поставить диагноз и избежать эндокардиальной биопсии [10]. При этом комбинированные данные о поглощении миокардом РФП 2 или 3-й степени при сцинтиграфии и отрицательные результаты тестов на определение аномальных моноклональных антител в сыворотке и моче имеют специфичность и положительную прогностическую ценность для ATTR-КМП 100% [12]. У пациентов при сочетании увеличения толщины стенки недилатированного ЛЖ с другими кардиальными и экстракардиальными «красными флагами» ATTR-вариант амилоидоза обнаруживается до 7–19% случаев [2, 27]. Поэтому предложение неинвазивной диагностики пациенту с такой клинической картиной является приоритетной и высокоинформативной опцией.

Сцинтиграфическое исследование должно включать в себя прицельное планарное исследование и однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОЭКТ) сердца через 2–3 ч после инъекции РФП [20, 29]. На данный момент существует несколько РФП, которые можно использовать в рамках диагностики ATTR-КМП [34], но в России препаратом выбора по причине его доступности является пирофосфат технеция (^{99m}Tc -PYP) [12]. При планарном исследовании в передней проекции оценивается отношение интенсивности счета в области сердца по отношению к контралатеральной стороне, значение $\geq 1,5$ является характерным для ATTR-амилоидоза. Томографическое исследование необходимо для подтверждения накопления РФП в миокарде, а не в полостях сердца, при этом рекомендуется совмещение с данными ОЭКТ для более точной локализации. Оценка интенсивности накопления РФП в миокарде выполняется по шкале Perugini: Grade 0 – отсутствие накопления в миокарде, Grade 1 – видимое накопление, его интенсивность ниже, чем в костных структурах, Grade 2 – интенсивность накопления сравнима с костными структурами, Grade 3 – интенсивность накопления выше, чем в костных структурах. Grade 2–3 является характерным для ATTR-амилоидоза (рис. 1). Сердечный ATTR-амилоидоз может быть диагностирован при отсутствии гистологического исследования на фоне типовых результатов ЭхоКГ/МРТ, когда сцинтиграфия сердца с остеотропными РФП: ^{99m}Tc -пирофосфат (PYP), ^{99m}Tc -3,3-дифосфоно-1,2-пропандикарбоновая кислота (DPD) или сцинтиграфия с ^{99m}Tc -гидроксиметилтендифосфонатом (HMDP) показывает поглощение миокардом РФП 2 или 3-й степени.

Согласно консенсусному алгоритму неинвазивной диагностики амилоидоза сердца [20, 29] у пациентов с характерными признаками амилоидоза по данным ЭхоКГ/МРТ, Grade 2/3 по данным ОЭКТ и без клональных аномалий диагноз ATTR-амилоидоза может считаться установленным без проведения биопсии.

Недавние публикации показали, что некоторые ситуации также могут привести к ложноположительному сердечному поглощению. Эти ситуации всегда следует учитывать при интерпретации результатов сцинтиграфии [2]. Ситуации, связанные с другими типами амилоидоза:

- AL-амилоидоз. Локализация РФП в сердце при сцинтиграфии может наблюдаться примерно у 30% пациентов с AL-амилоидозом [12]. Поэтому сцинтиграфия

обязательно должна дополняться тестами для исключения ложноположительного результата из-за кло-нальной дискразии, характерной для AL-амилоидоза.

- ААроАІ, ААроАІІ, АроАІV и Аβ2М-амилоидоз. Данные типы амилоидозов характеризуются высокой тропностью к поражению почек. Для дифференциальной диагностики могут потребоваться генетическое тестирование и гистологическое подтверждение.

Иные ситуации:

- Кардиотоксичность гидроксихлорохина. Исключается путем опроса пациента, может потребовать гистологического подтверждения.
- Переломы ребер, кальцификаты клапанов. Необходимо уточнение о недавних травмах и операциях в анамнезе, для дифференциальной диагностики рекомендуется использовать ОЭКТ для определения поглощения РФП миокардом.
- Недавний инфаркт миокарда (<4 нед). При подозрении по результатам расспроса или установленном факте необходимо использовать ОЭКТ для обнаружения диффузного поглощения в миокарде.

В мировой клинической практике описано три типа ситуаций, в которых сцинтиграфия дает ложноотрицательный результат.

Прежде всего это некоторые варианты генетически обусловленного ATTRv – в частности, Phe84Leu ATTRv, Ser97Tyr ATTRv. При наличии четкой клинической картины, характерной для ATTR-амилоидоза, а также семейного анамнеза и/или полинейропатии отрицательные и сомнительные результаты сцинтиграфии могут являться показанием к проведению генетического тестирования для исключения данных вариантов [16, 22].

Второй вариант – это начальные стадии заболевания или легкая форма, при которых сцинтиграфия оказывается неинформативна из-за недостаточного развития поражения тканей. В этой ситуации неинвазивная диагностика невозможна, и обязательным дополнительным методом для верификации диагноза будет гистологическое подтверждение [20, 44].

Третий тип ситуаций включает в себя некорректный интервал между введением технеция и проведением сцинтиграфии, причем ошибки могут быть как при его снижении, так и при увеличении относительно регламентированного [2]. В этих ситуациях рекомендуется повторное исследование.

Скрининг на наличие моноклональных белков

С целью исключения моноклональной дискразии и постановки диагноза AL-амилоидоза проводят электрофорез белков с иммунофиксацией сыворотки крови и мочи на наличие свободных цепей иммуноглобулинов [10, 45]. Чувствительность теста на определение свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов в сыворотке крови и мочи составляет 99%. К обязательным тестам относят: исследование сыворотки крови на наличие СЛЦ, исследование сыворотки крови/мочи с последующей иммунофиксацией (FLC, SPIЕ, UPIЕ) [2, 27, 34]. Сочетание SPIЕ, UPIЕ и количественного определения FLC в сыворотке имеет чувствительность 99% для выявления аномального проамилоидотического предшественника при AL-амилоидозе [2].

Важно подчеркнуть, что электрофорез белков сыворотки крови и мочи всегда должен сопровождаться иммунофиксацией для увеличения чувствительности исследования [46]. При интерпретации низкого уровня аномальных моноклональных антител или средних значений соотношения каппа/лямбда цепей могут быть ложноотрицательные

Таблица 1. Визуализирующие критерии для комплексной диагностики ATTR-КМП

Table 1. Imaging criteria for complex diagnostics transthyretin amyloid cardiomyopathy

Эхокардиографические критерии	
Необъяснимое утолщение ЛЖ более 12 мм в сочетании с 1 или 2:	
1. Характерные данные ЭхоКГ (должно присутствовать не менее 2 пунктов из 1.1, 1.2 и 1.3):	
1.1. Диастолическая дисфункция 2-й степени или выше	
1.2. Уменьшенные скорости тканевых доплеровских волн s, e и a (<5 см/с)	
1.3. Снижение общей продольной деформации ЛЖ (абсолютное значение 15%)	
2. Многопараметрическая эхокардиографическая оценка ≥8 баллов:	
2.1. Относительная толщина стенки ЛЖ (МЖП+ЗСЛЖ)/КДРЛЖ >0,6 – 3 балла	
2.2. Отношение скорости E/e по доплеру >11 – 1 балл	
2.3. TAPSE ≤19 мм – 2 балла	
2.4. Абсолютное значение глобальной продольной деформации ЛЖ ≤-13% – 1 балл	
2.5. Отношение систолической продольной деформации к основанию >2,9 – 3 балла	
МРТ с контрастным усилением гадолинием	
Характерные результаты МРТ (должны присутствовать как минимум 1 и 2):	
1. Диффузное субэндокардиальное или трансмуральное накопление контраста при LGE	
2. Аномальная кинетика гадолиния	
3. ECV ≥0,40% (значимый критерий, но не является обязательным)	

Примечание. КДР – конечно-диастолический размер, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, TAPSE – систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца, LGE – отсроченное контрастирование гадолинием, ECV – экстракардиальный объем.

и ложноположительные результаты, если у пациента есть сопутствующее поражение почек (наиболее характерное для AA типа системного амилоидоза), поскольку у пациентов с хронической болезнью почек при снижении скорости клубочковой фильтрации уменьшается почечный клиренс поликлональных СЛЦ и возрастает их сывороточная концентрация [47]. Однако в связи с отсутствием референсных значений, применяемых согласно тяжести хронической болезни почек, необходимо ориентироваться на совокупность клинико-лабораторных показателей пациента [27]. В ряде случаев может потребоваться консультация гематолога.

При получении положительных результатов сцинтиграфии (2–3-я степень), дополненных исключением AL-амилоидоза по всем трем лабораторным критериям, специфичность такой комплексной диагностики ATTR составляет практически 100% [2]. Тем не менее наличие ЭхоКГ- или МРТ-критериев является обязательным для уточнения стадии заболевания и степени вовлеченности сердечной ткани [2, 31, 40].

Визуализирующие критерии: ЭхоКГ и МРТ

Специфическими диагностическими маркерами по данным ЭхоКГ будут являться обязательное наличие необъяснимого утолщения стенки ЛЖ до 12 мм и более в сочетании с как минимум двумя специфическими показателями по ЭхоКГ (вариант 1) либо с набором 8 и более баллов по мультипараметрической оценочной шкале (вариант 2);

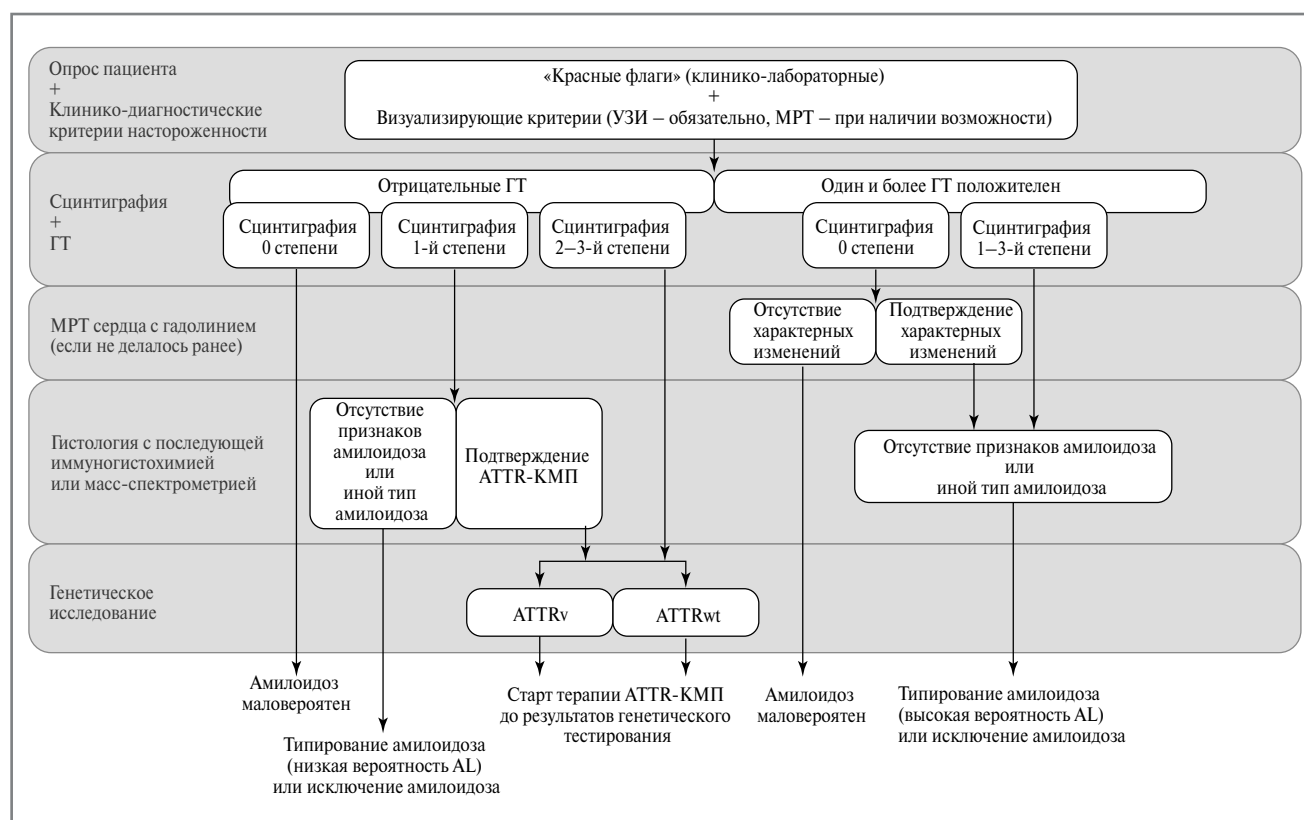


Рис. 2. Алгоритм диагностики ATTR-KMP.

Примечание. ATTRv – вариантный тип, ATTRwt – дикий тип.

Fig. 2. Diagnostic algorithm transthyretin amyloid cardiomyopathy.

табл. 1 [2]. При использовании в качестве дополнительного метода верификации МРТ сердца необходимо наличие диффузного субэндокардиального или трансмурального LGE (позднее усиление гадолинием) в сочетании с аномальной кинетикой гадолиния. Повышение ECV (объема внеклеточной жидкости) $\geq 0,40\%$ является дополнительным подтверждающим фактором (хотя не относится к обязательным).

Генетическое тестирование как заключительный уточняющий этап неинвазивной диагностики

После подтверждения сердечного ATTR-амилоидоза важным этапом диагностики является проведение генетического тестирования и консультирования для оценки наличия мутаций TTR, чтобы дифференцировать ATTRwt и ATTRv и выявить семейные случаи заболевания [16, 22, 48]. Эти две формы заболевания отличаются как по клинической картине, так и скорости прогрессирования [49]. Среди ключевых различий исследователи выделяют для ATTRwt большую склонность к развитию аритмий, преимущественно кардиальную форму заболевания, а также большую распространенность среди мужчин. ATTRv поражает как мужчин, так и женщин, чаще встречается у представителей неевропеоидных рас и характеризуется более агрессивным течением заболевания [15, 16, 48]. Генетическое тестирование следует проводить даже у пожилых пациентов, поскольку у значительного числа из них могут быть мутации TTR [50].

Хотя соотношение между наследственными и дикими формами в значительной степени зависит от региона, частота выявления мутаций в гене ATTR в некоторых ре-

гионах достигает 17% [17]. КМП характерна в меньшей степени для не-Val30Met мутаций, однако даже при выявлении других типов нельзя исключать вероятность присоединения поражения сердца [13]. При этом не у всех носителей мутации обнаруживается полный набор клинических проявлений, характерных для данного типа мутаций, и наоборот – не всегда тяжелые формы ассоциированы с наследственным типом ATTR-амилоидоза. В России наследственный тип представлен реже, поскольку эндемически более характерен для других регионов и национальностей [51]. Частота встречаемости мутаций варьирует среди разных национальных групп; однако даже при наличии одной и той же мутации течение заболевания может значительно различаться. Например, для V30M среди португальцев и японцев характерны раннее начало и преимущественно неврологические клинические проявления [52], в то время как для шведов – позднее начало и смешанные кардиологические и неврологические проявления [52, 53]. Преимущественное поражение сердца наиболее характерно только для мутаций L111M (датчане), I68L (итальянцы) и V122I (африканцы) [33, 37, 52, 54]. Тем не менее существенно более быстрое прогрессирование заболевания со средней медианой выживаемости пациентов 25,6–36,4 мес при наследственном типе по сравнению с 43–66,5 мес в сопоставимых когортах при диком типе [55], а также последние достижения в развитии новых стратегий генной терапии [56] обуславливают необходимость генетического тестирования пациента для определения у него типа ATTR-амилоидоза. При выявлении причинной мутации целесообразно проведение генетического тестирования родственников 1-й линии родства.

Алгоритм комплексной диагностики АТТР-КМП и аспекты дифференциальной диагностики

Для своевременной постановки диагноза кардиального амилоидоза наиболее важным аспектом является настороженность врача в отношении нетипичного протекания хронической СН. Неспецифическая картина заболевания требует комплексного подхода к ведению пациента и сочетания различных диагностических опций. Каждая из диагностических опций обладает своими показателями безопасности, специфичности и чувствительности. Предлагаемые в международных исследованиях и рекомендациях алгоритмы [1, 2, 20, 27, 34, 40], адаптированные под отечественную клиническую практику с учетом российских особенностей логики пациента и доступности диагностических опций, позволяют выбрать наиболее безопасный для пациента диагностический путь, который при этом обладает достаточным уровнем специфичности и чувствительности. Эффективное использование наиболее информативных современных методов (таких как раннее использование МРТ и скинтиграфии) позволяет укоротить диагностический путь. Поскольку в ряде случаев отпадает необходимость в использовании более трудоемких и менее безопасных инвазивных методов диагностики [3, 12, 46], предлагаемый алгоритм (рис. 2) также позволяет избежать избыточного риска для пациента. Диагностические опции расположены в порядке, учитывающем наиболее часто встречаемые проблемы дифференциальной диагностики и частоту встречаемости разных типов амилоидозов у пациентов с амилоидной КМП. Выбранная последовательность диагностических этапов (от сбора клинико-лабораторных маркеров и оценки визуализирующих критериев в качестве I этапа до типирования амилоида в качестве последнего), чтобы каждая последующая стадия обеспечивала наибольшую информативность и сокращала время до постановки диагноза и назначения терапии, с учетом описанных выше принципов и особенностей каждой диагностической опции.

Диагностику амилоидной кардиомиопатии можно разделить на 3 больших этапа: I – диагностический скрининг пациентов с нетипичным протеканием кардиальной патологии; II – диагностика и подтверждение амилоидогенной природы КМП; III – определение типа амилоидного белка. Преимуществом и трендом современных технологий диагностики АТТР-КМП является сдвиг в сторону неинвазивных методик [2, 24, 27]. Это связано прежде всего с тем, что кардиальная биопсия имеет ряд противопоказаний и характеризуется высоким риском осложнений [12], особенно для пациентов с сопутствующими заболеваниями, а экстракардиальная биопсия, даже повторная, демонстрирует достаточный уровень информативности только для AL-амилоидоза [29, 57]. Однако в ряде случаев, для того чтобы окончательно подтвердить диагноз, гистологическое исследование может потребоваться как завершающий этап диагностики.

Первый этап – диагностический скрининг. Он включает в себя процесс отбора пациентов на основании клинических особенностей протекания СН и данных рутинной диагностики СН. В рамках I этапа у пациента с утолщением стенки ЛЖ до 12 мм и более и наличием хотя бы одного «красного флага» должны быть доступны свежие данные по ЭхоКГ, по которым будет подтверждено специфическое повреждение сердечной мышцы (см. табл. 1), и по возможности – данные МРТ с кинетикой гадолиния. Если пациент соответствует этим критериям, ему показано проведение двух неинвазивных тестов, направленных на дифферен-

циальную диагностику двух наиболее распространенных видов амилоидоза сердца – АТТР и AL (скинтиграфия для выявления специфического накопления АТТР в миокарде и гематологические тесты – ГТ для исключения AL).

Второй этап направлен на подтверждение сердечного амилоидоза и уточнение наиболее вероятного диагноза. Он включает в себя скинтиграфию для оценки степени поражения сердца АТТР и ГТ для исключения AL. Сочетание результатов скинтиграфии и ГТ дает пять возможных сценариев дальнейшего диагностического поиска.

При наличии отрицательных результатов ГТ-тестов принципиальным вопросом диагностики является подтверждение поражения амилоидозом ткани сердца как ключевой причины КМП и СН. Для этого необходимо выполнить скинтиграфию, комбинация с результатами которой дает 3 варианта:

1. В случае, если скинтиграфия не покажет накопления амилоида в сердечной ткани, вероятность наличия амилоидоза сердца минимальна. Однако при существенном прогрессировании симптомов нетипичной СН в дальнейшем могут быть рекомендованы повторное обследование или биопсия сердечной ткани.
2. В случае, если скинтиграфия выявляет 2–3-ю степень накопления РФП в сердечной мышце, вероятность наличия АТТР практически 100%, и диагноз может быть поставлен без проведения дополнительной биопсии сердечной ткани. Тем не менее для типирования АТТР-амилоидоза и оценки прогноза течения заболевания рекомендовано дополнительное проведение генетического тестирования.
3. В случае, если скинтиграфия выявляет 1-й уровень накопления РФП, невозможно однозначно подтвердить факт наличия амилоидоза сердца. Для его исключения или установления необходимо доказать вовлеченность миокарда в патологический процесс. Для этого целесообразно сразу провести биопсию ткани сердца или можно провести экстракардиальную биопсию, обязательно сопровождаемую МРТ-исследованием сердца. Однако вероятность выявления АТТР сердца при экстракардиальной биопсии, по данным международных исследований, составляет не более 25%. Поэтому наличие отрицательного результата не позволит исключить амилоидоз, и будет необходимо проведение кардиальной биопсии.

При наличии положительных результатов ГТ-тестов наличие амилоидоза сердца высоковероятно, однако наличие АТТР-КМП в этом случае практически исключено. В этой ситуации принципиальным вопросом диагностики являются определение степени вовлеченности ткани сердца в амилоидоз и выявление альтернативных причин, обуславливающее тяжелое протекание и прогрессирование СН. Поскольку тропность РФП (интенсивность захвата), используемых при скинтиграфическом исследовании, наибольшая именно для АТТР-амилоидоза (она также показана и для других видов амилоидоза, включая AL), отсутствие накопления радиоизотопов в целом снижает вероятность амилоидоза сердца. Для окончательного его исключения необходимо дополнительное МРТ-исследование с уточнением признаков и определением степени поражения сердца, если оно не проведено на I этапе. В случае, если МРТ-исследование выявляет признаки амилоидогенного повреждения сердца, рекомендован гистологический анализ для типирования амилоидоза и назначения терапии. В случае, если скинтиграфия выявляет 1–3-й уровень на-

копления изотопа, дополнительное подтверждение вовлеченности сердечной ткани не требуется, однако необходимо иммуногистохимическое или масс-спектрометрическое исследование биоптата сердечной ткани для установления типа амилоидоза [2].

Третьим и завершающим этапом является гистологическое типирование амилоидоза, которое при необходимости дополняется генетическим тестированием. Важно понимать, что отдельное наличие результатов генетического тестирования с выявленной мутацией ATTR-белка не является основанием для назначения остальных диагностических манипуляций или назначения терапии. Генетическое тестирование на данный момент является вспомогательной опцией, помогающей прогнозировать скорость прогрессирования заболевания, и также важно для предупреждения родственников (сестер/братьев и детей) о возможных рисках наследственной формы заболевания. Поскольку у пациента могут присутствовать иные коморбидности и причины для СН (например, иные КМП, атеросклеротическая ишемическая болезнь сердца, инфаркты миокарда при неизмененных коронарных артериях – INOCA/MINOCA), гистологическое типирование остается «золотым стандартом» верификации диагноза, несмотря на высокие риски для пациента. Экстракардиальная биопсия в сочетании с МРТ является приемлемой альтернативой для установления диагноза амилоидоза сердца. Однако в отсутствие специфических поражений других органов (например, почек при AL) вероятность найти отложение амилоида в подкожно-жировой клетчатке или других периферических тканях низка. В ситуации отрицательного результата экстракардиальной биопсии необходима повторная диагностика путем биопсии сердца. При получении положительного подтверждения на ATTR-амилоидоз путем гистологического исследования с типированием или сочетания отрицательных ГТ с 2–3-й степенью накопления технеция по данным скинтиграфии дополнительное типирование путем генетического тестирования необходимо только для уточнения типа ATTR-амилоидоза (ATTRv или ATTRwt), прогнозирования заболевания и назначения специфической терапии.

Современные возможности лечения и мониторинга пациентов с ATTR-амилоидозом

После установления диагноза ATTR-КМП вне зависимости от доступности и сроков получения результатов генетической диагностики необходимо максимально быстро начать лечение заболевания. Лечение сердечного амилоидоза включает две области: (1) лечение и предотвращение осложнений, (2) предотвращение или снижение скорости отложения амилоида с помощью специфической таргетной терапии [2, 31, 36, 58]. Лечение осложнений и сопутствующих заболеваний как поддерживающая терапия пациентов с сердечным амилоидозом включает различные клинические аспекты, включая лечение СН, аритмий, нарушений проводимости, тромбоземболии и одновременного наличия тяжелого стеноза аорты. Специфическая терапия ATTR на данный момент представлена единственным действующим веществом – тафамидисом, селективным стабилизатором TTR, связывающимся с нативной (тетрамерной) формой белка, что предотвращает диссоциацию комплекса на мономеры и замедляет амилоидогенез [28]. При назначении препарата необходимо учитывать три момента. Первый – максимальная эффективность назначений достигается при раннем старте терапии,

что обуславливает необходимость ранней диагностики [34, 46, 58]. Второй – необходимость при любом подозрении на ATTR-амилоидоз определять его форму (неврологическая, кардиологическая или смешанная), так как при наличии поражения сердечной ткани режим дозирования будет отличаться, и дозировка, применяемая при неврологической форме (20 мг), будет недостаточно эффективной при двух других формах и должна составлять 61 мг [59, 60]. Третий момент – необходимость мониторинга состояния пациента и отслеживания его реакции на терапию [56, 61]; при этом отсутствие выраженного эффекта не является показанием для прекращения терапии.

Важным этапом прогнозирования дальнейшего развития заболевания и мониторинга состояния пациента после назначения терапии является генотипирование для определения типа амилоидоза: дикий (ненаследственный) и вариантный (наследственный) [15, 16, 22], поскольку они значительно различаются по особенностям протекания заболевания, превалировании смешанных форм и клиническому прогнозу. Другим важным аспектом, обуславливающим необходимость генетического тестирования, является наследственный характер заболевания при выявлении подтвержденных мутаций. В этом случае следующим необходимым шагом является информирование родственников (братьев/сестер и детей) и направление их на генетическое тестирование [22]. Однако при этом важно учитывать следующие моменты:

1. Для разных этнических групп и разных мутаций характерны свои сочетания типичных симптомов и предполагаемого возраста дебюта заболевания, что необходимо учитывать в прогнозировании [33, 55, 56].
2. Изолированное выявление мутации у условно здоровых родственников не дает оснований ставить диагноз ATTR-амилоидоза и даже не означает 100% вероятность развития его в будущем, поскольку, несмотря на аутосомно-доминантный тип наследования, заболевание характеризуется низкой пенетрантностью (т.е. проявляется не в каждом поколении) [23].
3. Даже для форм с низкой пенетрантностью регулярное обследование, направленное на своевременное выявление кардиологических и неврологических проявлений, будет рекомендовано родственникам с выявленными мутациями ежегодно начиная с возраста на 10 лет меньше предполагаемого возраста дебюта заболевания [56]. Такое обследование должно учитывать гетерогенность предполагаемых проявлений заболевания и может потребовать привлечения мультидисциплинарной команды (например, невролога, кардиолога, гастроэнтеролога, офтальмолога и т.д.). Компонентами обязательного обследования вне зависимости от предполагаемого типа заболевания являются клиническая оценка ортостатической гипотензии, концентрация NT-proBNP и состояние функции миокарда по данным ЭхоКГ и ЭКГ [30].

В зависимости от наличия сопутствующих состояний и осложнений основного заболевания индивидуальные режимы наблюдения и обследования могут существенно различаться между клиническими случаями, дополняясь вспомогательными методами диагностики. На данный момент установлен ряд предикторов высокого риска летальности, мониторинг которых также является важной задачей. К ним относят ухудшение показателей ударного объема, усугубление деформации сердца по данным ЭхоКГ, а также развитие осложнений, в частности тяжелого аортального стеноза [43, 62]. Общая схема наблюдения включает

посещение врача 1 раз в 6 мес с обязательным мониторингом состояния пациента по 3 блокам [33, 56, 61]:

- 1) клиническая и функциональная оценка состояния пациента (частота госпитализаций по поводу ухудшения СН, повышение класса СН по NYHA, снижение качества жизни по опросникам KCCQ или EQ-5D, снижение показателей в тесте 6-минутной ходьбы);
- 2) исследование лабораторных маркеров (NT-proBNP, тропонин);
- 3) функциональная оценка работы сердца (утолщение стенки ЛЖ, повышение степени диастолической дисфункции, ухудшение показателей систолической функции, появление новых патогномичных признаков по данным ЭхоКГ или ультразвукового исследования – УЗИ).

Изменение состояния пациента хотя бы по одному маркеру из каждого блока свидетельствует о возможной прогрессии АТТР-КМП и требует более полной оценки состояния пациента и степени прогрессии [56] для своевременного лечения осложнений, которое позволяет снизить риски летальности [63]. Следует отметить, что прогрессирование заболевания не является поводом для отмены назначенной патогенетической терапии.

Заключение

Амилоидоз сердца представляет собой явно недооцениваемое заболевание сердца. Отсутствие на протяжении долгого времени способов неинвазивной диагностики, а также специфических методов лечения приводило к несвоевременной постановке диагноза и крайне неблагоприятному прогнозу таких пациентов. Однако в настоящее время разработка и внедрение специфической патогенетической терапии, направленной на снижение скорости прогрессирования заболевания, и появление четких диагностических критериев для методов неинвазивной диагностики позволяют своевременно выявлять таких пациентов и существенно повышать качество и продолжительность их жизни.

Ключевыми факторами успешности дальнейшего лечения являются ранняя диагностика амилоидной КМП и определение типа белка предшественника амилоида. Использование неинвазивной стратегии в алгоритме диагностики АТТР-амилоидоза снижает необходимость в проведении инвазивных и дорогостоящих процедур, тем самым сокращает время пути от первичного обращения пациента до постановки правильного диагноза. Это принципиально важно, поскольку эффективность специфической терапии выше на ранних стадиях заболевания. При этом основным критерием успешности проведения лечебно-диагностических мероприятий является, с одной стороны, необходимость специалистов первичного звена, а с другой – поток пациентов, у которых уже проведены первые этапы

обследования на возможное наличие амилоидоза сердца. Осведомленность специалистов первичного звена о «красных флагах» заболевания и визуализирующих критериях, использование разработанного алгоритма диагностики, а также информирование пациента о возможности терапии АТТР-амилоидоза и опасностях отсроченной постановки диагноза обуславливают своевременную маршрутизацию пациента и назначение специфического лечения.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Статья подготовлена С.Н. Терещенко, И.В. Жировым, О.М. Моисеевой, Т.В. Адашевой, А.А. Аншелесом, О.Л. Барбараш, А.С. Галавичем, А.Я. Гудковой, Д.А. Затеишниковым, А.А. Костаревой, С.Н. Насоновой, С.В. Недогодой, Т.Б. Печериной, Д.В. Рыжковой, В.Б. Сергиенко при финансовой поддержке компании «Пфайзер». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании «Пфайзер».

Funding source. The article was prepared by SN Tereshchenko, IV Zhirov, OM Moiseeva, TV Adasheva, AA Anshelies, OL Barbarash, AS Galyavich, AlA Gudkova, DA Zateyshchikov, AA Kostareva, SN Nasonova, SV Nedogoda, TB Pecherina, DV Ryzhkova, VB Sergienko sponsored by Pfizer. The article expresses the position of the authors, which may differ from the position of Pfizer.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании «Пфайзер». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This study was supported by Pfizer. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Список сокращений

ГТ – гематологический тест
КМП – кардиомиопатия
ЛЖ – левый желудочек
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография
РФП – радиофармпрепарат
СЛЦ – свободные легкие цепи
СН – сердечная недостаточность
ФВ – фракция выброса
ЭхоКГ – эхокардиография

AL-амилоидоз – амилоидоз, белком предшественником которого являются легкие цепи иммуноглобулинов
АТТР амилоидоз – амилоидоз, белком предшественником которого является транстиретин
АТТР-КМП – транстиретиновая амилоидная кардиомиопатия
АТТРv – вариантная, генетически обусловленная форма
АТТРwt – приобретенная форма амилоидоза, развивающаяся на фоне аномального накопления транстиретина дикого типа
ТТР – транстиретин

АНТЕПАТРА/REFERENCES

- Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, et al. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(22):2872-91. DOI:10.1016/j.jacc.2019.04.003
- Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2021;42(16):1554-68. DOI:10.1093/eurheartj/ehab072
- Witteles RM, Bokhari S, Damy T, et al. Screening for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Everyday Practice. *JACC Hear Fail*. 2019;7(8):709-16. DOI:10.1016/j.jchf.2019.04.010
- Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet*. 2016;387(10038):2641-54. DOI:10.1016/S0140-6736(15)01274-X
- Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. 2018;25(4):215-9. DOI:10.1080/13506129.2018.1549825
- Narotsky DL, Castano A, Weinsaft JW, et al. Wild-type Transthyretin Cardiac Amyloidosis: Novel Insights from Advanced Imaging. *Can J Cardiol*. 2016;32(9):1166.e1-10. DOI:10.1016/j.cjca.2016.05.008
- González-López E, López-Sainz Á, Garcia-Pavia P. Diagnosis and Treatment of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Progress and Hope. *Rev Española Cardiol*. 2017;70(11):991-1004. DOI:10.1016/j.rec.2017.05.036
- Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, et al. Amyloid nomenclature 2020: update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. 2020;27(4):217-22. DOI:10.1080/13506129.2020.1835263
- Kitaoka H, Izumi C, Izumiya Y, et al. JCS 2020 guideline on diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. *Circ J*. 2020;84(9):1610-71. DOI:10.1253/circj.CJ-20-0110.
- Резник Е.В., Нгуен Т.Л., Степанова Е.А., и др. Амилоидоз сердца: взгляд терапевта и кардиолога. *Архивъ внутренней медицины*. 2020;10(6):430-57 [Rezник EV, Nguyen TL, Stepanova EA, et al. Cardiac Amyloidosis: Internist and Cardiologist Insight. *Russ Arch Intern Med*. 2020;10(6):430-57 (in Russian)]. DOI:10.20514/2226-6704-2020-10-6-430-457
- Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, et al. Systemic cardiac amyloidosis: Disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*. 2009;120(13):1203-12. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.843334
- 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
- Conceição I, Damy T, Romero M, et al. Early diagnosis of ATTR amyloidosis through targeted follow-up of identified carriers of TTR gene mutations. *Amyloid*. 2019;26(1):3-9. DOI:10.1080/13506129.2018.1556156
- Akinboboye O, Shah K, Warner AL, et al. DISCOVERY: prevalence of transthyretin (TTR) mutations in a US-centric patient population suspected of having cardiac amyloidosis. *Amyloid*. 2020;27(4):223-30. DOI:10.1080/13506129.2020.1764928
- Yamashita T, Ueda M, Misumi Y, et al. Genetic and clinical characteristics of hereditary transthyretin amyloidosis in endemic and non-endemic areas: experience from a single-referral center in Japan. *J Neurol*. 2018;265(1):134-40. DOI:10.1007/s00415-017-8640-7
- Golbus JR, Wells JM, Dickinson MG, Hummel SL. Importance of Genetic Testing in the Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Am J Med*. 2018;131(7):e303-4. DOI:10.1016/j.amjmed.2018.02.005
- Rowczenio D, Quarta CC, Fontana M, et al. Analysis of the TTR gene in the investigation of amyloidosis: A 25-year single UK center experience. *Hum Mutat*. 2019;40(1):90-6. DOI:10.1002/humu.23669
- Cheng RK, Vasbinder A, Levy WC, et al. Lack of Association Between Neurohormonal Blockade and Survival in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(24):e022859. DOI:10.1161/JAHA.121.022859
- Насонова С.Н., Жиров И.В., Магомедов М.М., и др. Опыт применения тафамидиса у пациентки с транстиретиновым амилоидозом. *Кардиология*. 2020;60(3):155-60 [Nasonova SN, Zhirov IV, Magomedov MM, et al. Experience with tafamidis in a patient with transthyretin amyloidosis. *Kardiologiya*. 2020;60(3):155-60 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2020.3.n824
- Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 1 of 2 – evidence base and standardized methods of imaging. *J Nucl Cardiol*. 2019;26(6):2065-123. DOI:10.1007/s12350-019-01760-6
- Kurian SM, Novais M, Whisenant T, et al. Peripheral blood cell gene expression diagnostic for identifying symptomatic transthyretin amyloidosis patients: Male and female specific signatures. *Theranostics*. 2016;6(11):1792-809. DOI:10.7150/thno.14584
- Obici L, Kuks JB, Buades J, et al. Recommendations for presymptomatic genetic testing and management of individuals at risk for hereditary transthyretin amyloidosis. *Curr Opin Neurol*. 2016;29:S27-35. DOI:10.1097/WCO.0000000000000290
- Lahuerta Pueyo C, Aibar Arregui MÁ, Gracia Gutierrez A, et al. Estimating the prevalence of allelic variants in the transthyretin gene by analysing large-scale sequencing data. *Eur J Hum Genet*. 2019;27(5):783-91. DOI:10.1038/s41431-019-0337-1
- Maurer MS. Non-invasive Identification of ATTRwt Cardiac Amyloid (aka Senile Cardiac Amyloid): The Re-emergence of Nuclear Cardiology. *Am J Med*. 2015;155(1):3-12. DOI:10.1016/j.amjmed.2015.05.039
- Kazi DS, Bellows BK, Baron SJ, et al. Cost-effectiveness of tafamidis therapy for transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Circulation*. 2020;141(15):1214-24. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045093
- Bistola V, Parissis J, Foukarakis E, et al. Practical recommendations for the diagnosis and management of transthyretin cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev*. 2021;26(4):861-79. DOI:10.1007/s10741-020-10062-w
- Yilmaz A, Bauersachs J, Bengel F, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK). *Clin Res Cardiol*. 2021;110(4):479-506. DOI:10.1007/s00392-020-01799-3
- Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379(11):1007-16. DOI:10.1056/NEJMoa1805689
- Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 2 of 2 – Diagnostic criteria and appropriate utilization. *J Nucl Cardiol*. 2020;27(2):659-73. DOI:10.1007/s12350-019-01761-5
- Ando Y, Coelho T, Berk JL, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8(1):1-18. DOI:10.1186/1750-1172-8-31
- Bonderman D, Pölzl G, Ablasser K, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: an interdisciplinary consensus statement. *Wien Klin Wochenschr*. 2020;132(23-24):742-61. DOI:10.1007/s00508-020-01781-z
- Caobelli F, Braun M, Haaf P, et al. Quantitative 99mTc-DPD SPECT/CT in patients with suspected ATTR cardiac amyloidosis: Feasibility and correlation with visual scores. *J Nucl Cardiol*. 2020;27(5):1456-63. DOI:10.1007/s12350-019-01893-8
- Conceição I, Coelho T, Rapezzi C, et al. Assessment of patients with hereditary transthyretin amyloidosis – understanding the impact of management and disease progression. *Amyloid*. 2019;26(3):103-11. DOI:10.1080/13506129.2019.1627312
- Maurer MS, Bokhari S, Damy T, et al. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Hear Fail*. 2019;12(9):1-11. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006075
- Musumeci MB, Cappelli F, Russo D, et al. Low Sensitivity of Bone Scintigraphy in Detecting Phe64Leu Mutation-Related Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(6):1314-21. DOI:10.1016/j.jcmg.2019.10.015
- Park GY, Jamerlan A, Shim KH, An SSA. Diagnostic and treatment approaches involving transthyretin in amyloidogenic diseases. *Int J Mol Sci*. 2019;20(12). DOI:10.3390/ijms20122982

37. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, et al. Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 2017;135(14):1357-77. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024438
38. Rubina J, Steidley DE, Carlsson M, et al. Myocardial Contraction Fraction by M-Mode Echocardiography is Superior to Ejection Fraction in Predicting Mortality in Transthyretin Amyloidosis. *J Card Fail*. 2018;24(8):504-11. DOI:10.1016/j.cardfail.2018.07.001
39. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J*. 2011;32(6):670-9. DOI:10.1093/eurheartj/ehq426
40. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, et al. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(1):E7-22. DOI:10.1161/CIR.0000000000000792
41. Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, et al. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: A population-based autopsy study. *Ann Med*. 2008;40(3):232-9. DOI:10.1080/07853890701842988
42. Lysenko (Kozlovskaya) LV, Rameev VV, Moiseev S, et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;29(1):13-24. DOI:10.32756/0869-5490-2020-1-13-24
43. Rosenblum H, Masri A, Narotsky DL, et al. Unveiling outcomes in coexisting severe aortic stenosis and transthyretin cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(2):250-8. DOI:10.1002/ehf.1974
44. Hutt DF, Quigley AM, Page J, et al. Utility and limitations of 3,3-diphosphono-1, 2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in systemic amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(11):1289-98. DOI:10.1093/ehjci/jeu107
45. Poterucha TJ, Elias P, Bokhari S, et al. Diagnosing Transthyretin Cardiac Amyloidosis by Technetium Tc 99m Pyrophosphate: A Test in Evolution. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(6):1221-31. DOI:10.1016/j.jcmg.2020.08.027
46. Gertz M, Adams D, Ando Y, et al. Avoiding misdiagnosis: Expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin amyloidosis for the general practitioner. *BMC Fam Pract*. 2020;21(1):1-12. DOI:10.1186/s12875-020-01252-4
47. Sprangers B, Claes K, Evenepoel P, et al. Comparison of 2 Serum-Free Light-Chain Assays in CKD Patients. *Kidney Int Rep*. 2020;5(5):627-31. DOI:10.1016/j.ekir.2020.01.019
48. De Lillo A, De Angelis F, Di Girolamo M, et al. Phenome-wide association study of TTR and RBP4 genes in 361,194 individuals reveals novel insights in the genetics of hereditary and wildtype transthyretin amyloidosis. *Hum Genet*. 2019;138(11-12):1331-40. DOI:10.1007/s00439-019-02078-6
49. Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, et al. Natural History, Quality of Life, and Outcome in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2019;140(1):16-26. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038169
50. López-Sainz Á, Hernandez-Hernandez A, Gonzalez-Lopez E, et al. Clinical profile and outcome of cardiac amyloidosis in a Spanish referral center. *Rev Española Cardiol*. 2021;74(2):149-58. DOI:10.1016/j.rec.2019.12.020
51. Адян ТА., Поляков АВ. Наследственный транстиретиновый амилоидоз. *Нервно-мышечные болезни*. 2019;9(4):12-25 [Adyan TA, Polyakov AV. Hereditary transthyretin amyloidosis. *Neuromuscular Diseases*. 2019;9(4):12-25 (in Russian)]. DOI:10.17650/2222-8721-2019-9-4-12-25
52. Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac Amyloidosis: An Update on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment HHS Public Access Introduction and Classification. *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28(1):10-21. DOI:10.1016/j.tcm.2017.07.004
53. Adams D, Koike H, Slama M, Coelho T. Hereditary transthyretin amyloidosis: a model of medical progress for a fatal disease. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(7):387-404. DOI:10.1038/s41582-019-0210-4
54. Rapezzi C, Quarta CC, Riva L, et al. Transthyretin-related amyloidosis and the heart: A clinical overview. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(7):398-408. DOI:10.1038/nrcardio.2010.67
55. Goyal A, Lahan S, Dalia T, et al. Clinical comparison of V122I genotypic variant of transthyretin amyloid cardiomyopathy with wild-type and other hereditary variants: a systematic review. *Heart Fail Rev*. 2021. DOI:10.1007/s10741-021-10098-6
56. Garcia-Pavia P, Bengel F, Brito D, et al. Expert consensus on the monitoring of transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(6):895-905. DOI:10.1002/ehf.2198
57. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): A consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis. *Am J Hematol*. 2005;79(4):319-28. DOI:10.1002/ajh.20381
58. Yamamoto H, Yokochi T. Transthyretin cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and treatment. *ESC Hear Fail*. 2019;6(6):1128-39. DOI:10.1002/ehf2.12518
59. Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, et al. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(2):277-85. DOI:10.1002/ehf.2027
60. Cho Y, Baranczak A, Helmke S, et al. Personalized medicine approach for optimizing the dose of tafamidis to potentially ameliorate wild-type transthyretin amyloidosis (cardiomyopathy). *Amyloid*. 2015;22(3):175-80. DOI:10.3109/13506129.2015.1063485
61. Adams D, Algalarrondo V, Polydefkis M, et al. Expert opinion on monitoring symptomatic hereditary transthyretin-mediated amyloidosis and assessment of disease progression. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):411. DOI:10.1186/s13023-021-01960-9
62. Chacko L, Martone R, Bandera F, et al. Echocardiographic phenotype and prognosis in transthyretin cardiac amyloidosis. *Eur Heart J*. 2020;41(14):1439-47a. DOI:10.1093/eurheartj/ehz905
63. Nitsche C, Aschauer S, Kammerlander AA, et al. Light-chain and transthyretin cardiac amyloidosis in severe aortic stenosis: prevalence, screening possibilities, and outcome. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(10):1852-62. DOI:10.1002/ehf.1756

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.03.2022



Страницы из истории терапевтических школ Центрального института усовершенствования врачей – Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

Д.А. Сычев, А.М. Осадчук✉, И.Д. Лоранская, Е.Ю. Эбзеева

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В 1930-е годы в Центральном институте усовершенствования врачей сформировались терапевтические научно-педагогические школы: кардиологическая школа проф. Дмитрия Дмитриевича Плетнева, школа клинической гематологии и неотложной помощи проф. Александра Николаевича Крюкова, школа диетологии и гастроэнтерологии проф. Мануила Исааковича Певзнера и школа гематологии проф. Иосифа Абрамовича Кассирского. В 2022 г. исполняется 125 лет со дня рождения выдающегося терапевта академика АМН СССР, генерал-майора медицинской службы, проф. Мирона Семеновича Вовси. М.С. Вовси принадлежит к научно-педагогической школе кардиологов проф. Д.Д. Плетнева, ему также удалось основать свою собственную школу. М.С. Вовси является одним из создателей современной военно-полевой терапии, он расширил понимание патогенеза нефритов, пневмоний, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, сердечной недостаточности, внедрил новые методы диагностики и лечения этих терапевтических патологий, не потерявшие актуальности и в наши дни.

Ключевые слова: М.С. Вовси, военно-полевая терапия, внутренние болезни

Для цитирования: Сычев Д.А., Осадчук А.М., Лоранская И.Д., Эбзеева Е.Ю. Страницы из истории терапевтических школ Центрального института усовершенствования врачей – Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования. Терапевтический архив. 2022;94(4):596–599. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201462

HISTORY OF MEDICINE

Pages from the history of therapeutic schools of the Central Institute for Improvement of Doctors – Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Dmitry A. Sychev, Alexey M. Osadchuk✉, Irina D. Loranskaya, Elizaveta Yu. Ebzeeva

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

In the 1930s, therapeutic scientific and pedagogical schools were formed at the Central Institute for Advanced Training of Physicians: Cardiology School of prof. Dmitry D. Pletnev, School of Clinical Hematology and Emergency Care of prof. Alexander N. Kryukov, School of Dietetics and Gastroenterology of prof. Manuel I. Pevzner and School of Hematology of prof. Joseph A. Kassirsky. 2022 marks the 125th anniversary of the birth of an outstanding therapist, academician of the USSR Academy of Medical Sciences, Major General of the Medical Service, prof. Miron S. Vovsi. Along with the fact that M.S. Vovsi belongs to the scientific and pedagogical school of cardiology of prof. D.D. Pletnev, he managed to create his own. M.S. Vovsi is one of the creators of modern military field therapy, expanded the understanding of the pathogenesis of nephritis, pneumonia, coronary heart disease, hypertension, heart failure, he introduced new methods for diagnosing and treating these therapeutic pathologies that have not lost their relevance today.

Keywords: Miron S. Vovsi, military field therapy, internal diseases

For citation: Sychev DA, Osadchuk AM, Loranskaya ID, Ebzeeva EYu. Pages from the history of therapeutic schools of the Central Institute for Improvement of Doctors – Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(4):596–599. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201462

М.С. Вовси (рис. 1) родился в с. Креславка Витебской губернии 12 мая 1897 г. После досрочного окончания медицинского факультета Московского университета весной 1919 г. он был откомандирован на Западный фронт, где прослужил более 2 лет в качестве старшего врача [1]. По завершении Гражданской войны и возвращении к мирной жизни М.С. Вовси поступает в трехгодичную ординатуру

на базе факультетской терапевтической клиники 1-го Московского государственного университета, возглавляемой проф. Д.Д. Плетневым. Впоследствии в своем докладе, посвященном 25-летию юбилею кафедры терапии №1 Центрального института усовершенствования врачей (ЦИУВ), М.С. Вовси сообщает, что считает проф. Д.Д. Плетнева своим учителем [2]. М.С. Вовси продолжил эстафету своего

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Осадчук Алексей Михайлович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. гастроэнтерологии. Тел.: +7(927)606-09-40; e-mail: a.m.osadchuk2020@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8488-9235

Сычев Дмитрий Алексеевич – д-р мед. наук, проф. РАН, проф., чл.-кор. РАН, ректор, зав. каф. клинической фармакологии и терапии им. акад. Б.Е. Вотчала. ORCID: 0000-0002-4496-3680

Лоранская Ирина Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. гастроэнтерологии. ORCID: 0000-0002-3681-4132

Эбзеева Елизавета Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии и полиморбидной патологии им. акад. М.С. Вовси. ORCID: 0000-0001-6573-4169

✉ Alexey M. Osadchuk. E-mail: a.m.osadchuk2020@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8488-9235

Dmitry A. Sychev. ORCID: 0000-0002-4496-3680

Irina D. Loranskaya. ORCID: 0000-0002-3681-4132

Elizaveta Yu. Ebzeeva. ORCID: 0000-0001-6573-4169

учителя, посвятив существенную часть жизни решению фундаментальных проблем кардиологии, оптимизировав ведение больных с ишемической болезнью сердца, аневризмой сердца, артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью.

В 1933 г. М.С. Вовси получает место заведующего терапевтическим отделением больницы им. С.П. Боткина, являющейся клинической базой ЦИУВ, где организует 3-ю кафедру терапии. В 1936 г. он защищает докторскую диссертацию, и его избирают по конкурсу в качестве заведующего 1-й кафедрой терапии ЦИУВ, ныне переименованного в Российскую медицинскую академию непрерывного профессионального образования, которой он руководит на протяжении 25 лет, до конца жизни [3]. С приходом М.С. Вовси на должность заведующего кафедрой в учебный терапевтический курс вводятся занятия по рентгенодиагностике, электрокардиографии, лабораторному делу [1].

В августе 1941 г. проф. М.С. Вовси был назначен главным терапевтом Красной армии. Этот пост он занимал в течение 9 лет [4, 5]. Данный период истории явился чрезвычайно важными в эволюции военно-полевой терапии, научная основа и современная структура которой во многом были созданы благодаря деятельности Мирона Семеновича. Уже в первые месяцы Великой Отечественной войны (ВОВ) было организовано лечение раненых и больных на этапах медицинской эвакуации. Итогом этого поворотного момента развития отечественной военно-полевой терапии стало создание в конце 1941 г. двух сотен коечных армейских госпиталей для легкораненых. В 1942 г. были сформированы штатные подвижные терапевтические госпитали на 100 коек, которые в своем составе имели клинические лаборатории, физиотерапевтические и рентгеновские кабинеты. Часть таких госпиталей была перепрофилирована в более крупные 400-коечные эвакуационные госпитали, включавшие пульмонологические, гастроэнтерологические и кардиологические отделения [6]. Оказание специализированной медицинской помощи осуществлялось в госпиталях, квалифицированная терапевтическая помощь проводилась в дивизионных медицинских пунктах, а первая врачебная помощь – в медицинском пункте полка, в котором осуществляли сортировку раненых и больных для последующего этапа медицинской эвакуации [7]. В 1942 г. в дивизионных медицинских пунктах были организованы команды выздоравливающих со сроками лечения не более 10–12 дней. Взяв за основу результаты научных исследований в области военно-полевой терапии, во многих из которых М.С. Вовси был непосредственным участником и организатором, он стал разработчиком комплекса терапевтических мероприятий в действующей армии. Под его руководством были созданы директивы и циркулярные письма Главного военно-санитарного управления Красной армии по ведению основной терапевтической патологии, включая пневмонию, ревматизм, острый нефрит в условиях военного времени. Им была детально описана клиническая картина огнестрельных ранений легких, осложненных развитием первичных пневмоний [8]. М.С. Вовси показал, что пневмонии, возникающие на фоне ранений и контузий, являются наиболее частыми осложнениями, развитие которых нередко определяет судьбу раненого [6]. Оптимизация медицинской помощи на этапах эвакуации, расширение объемов и доступности специализированной терапевтической помощи в годы ВОВ, во многом достигнутые благодаря высоким организационным качествам М.С. Вовси, обеспечили своевременное и высококвалифицированное ведение больных и раненых. К 1944 г. процент



Рис. 1. М.С. Вовси (1897–1960), советский терапевт и ученый-медик, профессор, генерал-майор медицинской службы, академик АМН СССР.

Fig. 1. Miron Vovsi (1897–1960), therapist and medical scientist, professor, major-general of Medical Service, academician of the USSR Academy of Medical Science.

возврата в строй переболевших достигал 90% [7]. В это же время М.С. Вовси закладывает научную основу для изучения терапевтической патологии военного времени. Наиболее значимыми для отечественного здравоохранения стали такие работы М.С. Вовси, приобретшие широкую известность, как: «Некоторые вопросы военно-полевой терапии» (1941 г.), «Организация и принципы терапевтической помощи в тыловых эвакуогоспиталях» (1942 г.), «Нефриты военного времени» (1943 г.), «Об особенностях клинической патологии в период войны» (1944 г.), «Органы дыхания и кровообращения при ранениях грудной клетки» (1945 г.). Глубокое исследование терапевтической патологии военного времени позволило М.С. Вовси разработать учение о военно-полевой терапии и написать учебный курс по новому разделу военной медицины. М.С. Вовси стал одним из авторов колоссального по объему руководства «Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.» (Т. 22. «Болезни сердца», Т. 23. «Болезни почек»), опубликованного в 1952 г. [9]. М.С. Вовси является одним из пионеров нефрологических исследований в СССР, поскольку этой проблемой он стал заниматься еще в 1930-е годы. Развитию нефрологии М.С. Вовси посвятил и оставшиеся годы своей жизни. Так, он обнаружил, что в течение 1-го года войны количество нефритов составило 2% общего числа внутренних болезней. В последующие военные годы заболеваемость острыми нефритами еще больше увеличилась и составляла уже 6–7%. При этом в структуре терапевтической патологии до войны нефриты не превышали 0,5–1,8% [6]. По материалам исследования 700 человек в 1947 г. он публикует монографию «Острый нефрит». В ней по-новому освещен и раскрыт патогенез острого нефрита, нарушения кровообращения и изменения в нервной системе при этом заболевании. Дана оценка эффективности методов лечения нефрита, предложено и обосновано лечение нефрита диатермией.

Заложенный во время ВОВ принцип этапности оказания медицинской помощи, от первой медицинской помощи к узкоспециализированной врачебной, в послевоенное время активно внедрялся и в гражданское здравоохранение, а принцип стандартизации и этапности оказания ме-

дицинской помощи сохраняет свою актуальность и в наше время как в военном, так и в гражданском здравоохранении.

В послевоенные годы М.С. Вовси с учениками продолжили изучение экспериментальных нефритов, хронаксиметрии при нефритах, в том числе экстракапиллярном нефрите и военных нефритах. Результаты своей работы М.С. Вовси изложил в монографии «Нефриты и нефрозы», изданной в 1955 г. Он также является пионером использования препаратов наперстянки, аминазина и глюкокортикоستيероидной терапии для лечения тяжелых нефритов, сопровождающихся отечным синдромом и признаками сердечной недостаточности. М.С. Вовси внедрял диетические рекомендации для пациентов с нефритами, подразумевавшие ограничение употребления белка и соли. При этом гипертоническую форму нефрита он лечил резерпином. Таким образом, большинство подходов к лечению нефрита, предложенных М.С. Вовси, остаются актуальными и в наши дни [3]. По его инициативе в 1956 г. в составе 1-го терапевтического отделения Городской клинической больницы №52 г. Москвы для лечения больных с нефритами были созданы специализированные «нефрологические» койки [10].

М.С. Вовси также является пионером сывороточного лечения крупозной пневмонии. Его монография «О серотерапии пневмоний» удостоена первой премии Наркомздрава СССР за 1938 г. М.С. Вовси опубликовал первый крупный материал по сульфидинотерапии пневмоний. Применение этой группы препаратов в годы войны позволило снизить летальность при пневмонии с 30 до 4–6% [10]. Мирон Семенович и его сотрудники накопили крупнейший материал, основанный на изучении стенокардии у 1500 пациентов и около 1000 больных с инфарктом миокарда, предложили рефлексогенную терапию стенокардии внутрикожными новокаиновыми блокадами, исследовали механизмы действия сосудорасширяющих средств при стенокардии. Описаны клиническая картина, лечение и прогностическое значение различных осложнений инфаркта миокарда (нарушение ритма, аневризма сердца). Эти исследования вошли в повестку программного доклада на XIV съезде терапевтов СССР в 1956 г. Для ранней диагностики и определения стадии коронарной болезни М.С. Вовси и его сотрудниками разработаны и усовершенствованы специализированные инструментальные методики, такие как баллистокардиография, динамокардиография, векторная кардиография, однополюсные отведения в электрокардиографии, определение желудочкового градиента, а также биохимические методы исследования (электрофорез на бумаге, определение компонентов свертываемости крови, активности аминотрансфераз) [3]. Свой богатый клинический и теоретический опыт академик М.С. Вовси изложил в издании «Клинические лекции (Болезни сердца и сосудов)», вышедшем посмертно в 1961 г. [11].

Наиболее трагический и тяжелый период жизни М.С. Вовси пришелся на конец 1952 – начало 1953 г. и был связан с «делом врачей», фигурантом которого он оказался. Фамилия М.С. Вовси была первой в списке «врачей-вредителей», опубликованном ТАСС в газете «Правда» 13 января 1953 г. [12, 13, 14]. На следующий день после этой публикации его исключили из числа действительных членов АМН СССР как врага народа [4]. И все же М.С. Вовси одержал

победу над репрессивной системой, был полностью реабилитирован сразу после смерти И.В. Сталина. Когда М.С. Вовси после освобождения из заключения впервые появился в президиуме заседания Московского терапевтического общества, все присутствующие стоя встретили его аплодисментами [13].

По воспоминаниям дочери, общее состояние здоровья М.С. Вовси было подорвано, и он ушел из жизни довольно рано, в возрасте 63 лет. Ему был поставлен диагноз саркомы левого бедра, а 19 апреля 1959 г. проведена ампутация левой конечности выше колена. Несмотря на наличие прогрессирующего онкологического заболевания, М.С. Вовси продолжал ездить в клинику, читать лекции, участвовать в медицинских консилиумах. За месяц до смерти Мирон Семенович переехал в свой рабочий кабинет в Боткинской больнице, в котором и умер в ночь с 5 на 6-е июня 1960 г. Несмотря на трагичность заключительного этапа жизни, можно сказать, что М.С. Вовси в значительной мере повезло, поскольку он относился к числу немногих жертв репрессий, реабилитированных при жизни. Он прекрасно это осознавал, ведь перед ним был всегда пример его учителя Д.Д. Плетнева, подвергавшегося истязаниям в сталинских застенках более 4 лет и затем расстрелянного. В последний месяц жизни М.С. Вовси получал отзывы рецензентов на свои итоговые книги «Руководство по внутренним болезням. Болезни системы мочеотделения» (1960 г.) и «Клинические лекции» (1961 г.).

М.С. Вовси на протяжении многих лет являлся редактором различных медицинских журналов, в том числе «Терапевтический архив» и «Клиническая медицина». Он сочетал в себе достоинства большого ученого, организатора здравоохранения, учителя, а также прекрасные человеческие качества, высокую степень общей культуры и образованности, служившие примером исполнения своего гражданского и врачебного долга.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

ВОВ – Великая Отечественная война

ЦИУВ – Центральный институт усовершенствования врачей

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бородулин В.И., Банзельюк Е.Н., Тополянский А.В. О советской терапевтической элите: главный терапевт Красной армии Мирон Семенович Вовси – портрет без ретуши. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2020;28(6):1380-5 [Borodulin VI, Banzeljuk EN, Topoljanskij AV. On Soviet therapeutic elite: Miron Semenovitch Vovsi, the head therapist of the Red Army – portrait without retouch. *Probl Sotsialnoi Gig Zdravookhraneniia i Istor Med*. 2020;28(6):1380-5 (in Russian)]. DOI:10.32687/0869-866X-2020-28-6-1380-1385
2. Алексанян И.В., Шульцев Г.П., Кнопов М.Ш. Выдающийся ученый, терапевт и педагог (к 90-летию со дня рождения М.С. Вовси). *Клиническая медицина*. 1987;9:128-9 [Aleksanyan IV, Shultsev GP, Knopov MSh. Outstanding scientist, therapist and teacher (on the 90th anniversary of the birth of MS Vovsi). *Klinicheskaja meditsina*. 1987;9:128-9 (in Russian)].
3. Кнопов М.Ш. Военная медицина в годы Великой Отечественной войны (люди, события, итоги). М.: Граница, 2014 [Knopov MSh. *Voennaya meditsina v gody Velikoi Otechestvennoi voyny (lyudi, sobytiya, itogi)*. Moscow: Granica, 2014 (in Russian)].
4. Бородулин В.И., Герчикова Т.Н., Пашков К.А., Тополянский А.В. Академик М.С. Вовси и «дело врачей». *Acta medico-historica Rigensia*. 2016;X:190-207 [Borodulin VI, Gerchikova TN, Pashkov KA, Topolyansky AV. Academician M. Vovsi and «the Doctors' Plot». *Acta medico-historica Rigensia*. 2016;X:190-207 (in Russian)]. DOI:10.25143/amhr.2016.X.10
5. Кнопов М.Ш., Тарануха В.К. Важный этап в развитии военно-полевой терапии (к 70-летию победы в Великой Отечественной войне). *Терапевтический архив*. 2015;87(1):120-5 [Knopov MSh, Taranukha VK. An important stage in the development of field therapy (on the 70th anniversary of victory in the Great Patriotic War). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2015;87(1):120-5 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh2015871120-125
6. Овчинников Ю.В. Исторический опыт работы терапевтической службы армии и флота в годы Великой Отечественной войны. *Военно-медицинский журнал*. 2015;336(5):13-20 [Ovchinnikov YV. The historical experience of therapeutic service in the Army and Navy during the Great Patriotic War. *Voennno-medicinskii zurnal*. 2015;336(5):13-20 (in Russian)]. DOI:10.17816/RMMJ73883
7. Шульцев Г.П. 75-летие со дня рождения М.С. Вовси. *Терапевтический архив*. 1972;44(8):115-7 [Shultsev GP. 75th anniversary of the birth of M.S. Vovsi. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 1972;44(8):115-7 (in Russian)].
8. Кнопов М.М., Черняк С.И., Фисун А.Я. Главные терапевты фронтов и флотов в годы Великой Отечественной войны 1941–1945. *Медицина катастроф*. 2020;3:15-21 [Knopov MM, Chernyak SI, Fisun AY. Chief physicians of fronts and fleets during Great Patriotic War of 1941–1945. *Meditsina Katastrof = Disaster Medicine*. 2020;3:15-21 (in Russian)]. DOI:10.33266/2070-1004-2020-3-15-21
9. Зулкарнеев Р.Х., Загидуллин Ш.З., Власова Н.А. Сульфидинотерапия пневмонии в годы Великой Отечественной войны 1941–1945 г. *Пульмонология*. 2017;27(3):427-30 [Zulkarneev RK, Zagidullin SZ, Vlasova NA. Treatment of pneumonia with sulfidine during the Great Patriotic War, 1941–1945. *Pulmonologiya*. 2017;27(3):427-30 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2017-27-3-427-430
10. Подкорытова О.Л., Яковлева И.И., Ветшева М.С., и др. Аналитический обзор работы отделения реанимации и интенсивной терапии №2 Городской клинической больницы №52 г. Москвы за 10-летний период. *Медицинский алфавит*. 2019;2(31):26-30 [Podkorytova OL, Yakovleva II, Vetsheva MS, et al. Analytical review of 10-year work of intensive care unit of Moscow's Municipal Clinical Hospital No. 52. *Medical Alphabet*. 2019;2(31):26-30 (in Russian)]. DOI:10.33667/2078-5631-2019-2-31(406)-26-30
11. Харченко Ю.А. Вспоминая Мирона Семеновича Вовси. *Medicus*. 2015;4(4):35-40 [Kharchenko YuA. In the memory of Miron Semenovich Vovsi. *Medicus*. 2015;4(4):35-40 (in Russian)].
12. Фатеев А.В. Образ врага в советской пропаганде. 1945–1954 гг. М.: ИРИ, 1999. Режим доступа: <https://psyfactor.org/lib/fateev0.htm>. Ссылка активна на 20.04.2022 [Fateev AV. *Obraz vruga v sovetskoi propagande. 1945–1954*. Moscow: IRI, 1999. Available at: <https://psyfactor.org/lib/fateev0.htm>. Accessed: 20.04.2022 (in Russian)].
13. Записки дочери профессора Вовси, одного из «врачей-убийц» 1953 года... LiveJournal. Режим доступа: <https://art-of-arts.livejournal.com/262705.html>. Ссылка активна на 20.04.2022 [Zapiski docheri professora Vovsi, odnogo iz "vrachei-ubiits" 1953 goda... LiveJournal. Available at: <https://art-of-arts.livejournal.com/262705.html>. Accessed: 20.04.2022 (in Russian)].
14. Воспоминания: Любовь Вовси о «деле врачей». 14 Января 2016 г. LiveInternet. Режим доступа: <https://www.liveinternet.ru/users/feigele/post381992504>. Ссылка активна на 20.04.2022 [Vospominaniya: Lyubov' Vovsi o "dele vrachei". 14 January 2016. LiveInternet. Available at: <https://www.liveinternet.ru/users/feigele/post381992504>. Accessed: 20.04.2022 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию/The article received: 22.11.2021



OMNIDOCTOR.RU