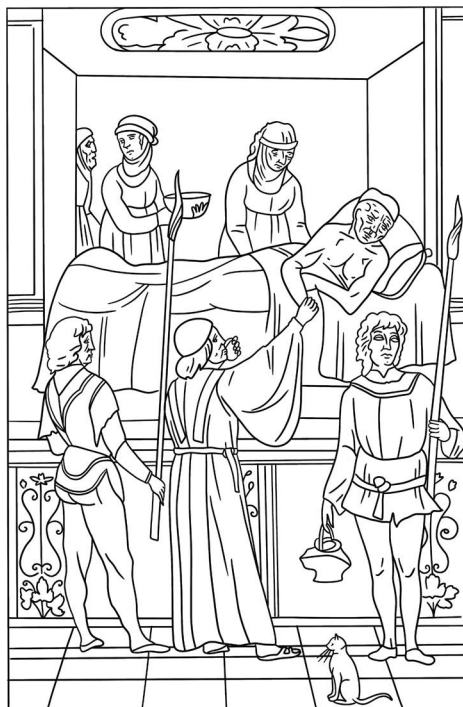


TER-ARKHIV.RU

ISSN 0040-3660 (PRINT)

ISSN 2309-5342 (ONLINE)

100  
1923-2023



# ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 95

—  
4.2023

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:  
+7 (495) 098-03-59 (доб. 335)  
[a.antonova@omnidocor.ru](mailto:a.antonova@omnidocor.ru)

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

По вопросам публикаций:  
[e.gorbacheva@ter-arkhiv.ru](mailto:e.gorbacheva@ter-arkhiv.ru)  
+7 (495) 098-03-59 (доб. 322)

Редакция не несет ответственности за содержание  
рекламных материалов. Точка зрения авторов мож-  
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](http://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: 24.04.2023  
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 25 000 экз.  
Свободная цена

Адрес типографии:  
ООО «Радугапринт»  
117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А

# ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

**ТОМ 95**

**4.2023**

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, чл.-кор. РАН, 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. ГЛАНЦЕВ (Москва),  
В.П. ЗАЙЦЕВ (Москва), Р.С. КАРПОВ (Томск),  
В.Н. КОВАЛЕНКО (Киев), А.В. КРАВЧЕНКО (Москва),  
Л.П. МЕНДЕЛЕЕВА (Москва), В.А. НЕВЗОРОВА (Владивосток),  
А.И. ПАЛЬЦЕВ (Новосибирск), Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА (Москва),  
К.А. ПАШКОВ (Москва), В.И. ПОДЗОЛКОВ (Москва),  
В.А. РЕШЕТНИКОВ (Москва), А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ (Москва),  
А.В. СТАРОДУБОВА (Москва), Е.А. ТРОШИНА (Москва),  
А.С. ТРУХМАНОВ (Москва), Р.А. ХАЛЬФИН (Москва),  
Е.И. ШМЕЛЕВ (Москва), В.О. ЩЕПИН (Москва),  
J.P. GISBERT (Мадрид, Испания), R. KREUTZ (Берлин, Германия),  
M. LEJA (Рига, Латвия), K. NARKIEWICZ (Гданьск, Польша),  
M. 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.) included in the List of Leading Peer-reviewed Scientific Journals published in the Russian 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)

[a.antonova@omnidocor.ru](mailto:a.antonova@omnidocor.ru)

**Editorial Office address:**

**13k1 Alabiana st., Moscow, Russia**

**For publications:**

[e.gorbacheva@ter-arkhiv.ru](mailto:e.gorbacheva@ter-arkhiv.ru)

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

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The author's point of view may not coincide with the opinion of the editorial board. Only articles prepared in accordance with the rules for authors are accepted for publication. By sending an article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The rules for authors and the public offer agreement can be found on the website [ter-arkhiv.ru](http://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: 24.04.2023**

**Format 60×90 1/8. The total circulation**

**is 25 000 copies.**

**Free price**

**Printing House:**

**Radugaprint**

**28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia**

# TERAPEVTICHESKII ARKHIV

**VOLUME 95**

**4.2023**

**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, Ph.D., Professor, Corresponding Member of RAS

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), A.V. KRAVCHENKO (Moscow),

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

A.I. PALTSEV (Novosibirsk), E.N. PAROVICHNIKOVA (Moscow),

K.A. PASHKOV (Moscow), V.I. PODZOLKOV (Moscow),

V.A. RESHETNIKOV (Moscow), A.I. SINOPALNIKOV (Moscow),

A.V. STARODUBOVA (Moscow), E.A. TROSHINA (Moscow),

A.S. TRUKHMANOV (Moscow), R.A. HALFIN (Moscow),

E.I. SHMELEV (Moscow), V.O. SHEPIN (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

**А.М. Шария, Т.В. Мартынюк, М.А. Шария,  
Д.В. Устюжанин**

Применение магнитно-резонансной томографии для оценки ремоделирования сердца и стратификации риска у пациентов с легочной артериальной гипертензией

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**Т.М. Тимофеева, Ж.Д. Кобалава, А.Ф. Сафарова,  
Ф.Э. Кабельо Монтойа**

Прогностическое значение перипроцедурной динамики фракции выброса левого желудочка и субклинического легочного застоя у пациентов с инфарктом миокарда

**М.В. Писклова, Н.М. Баулина, И.С. Киселев,  
Д.А. Затейщиков, О.О. Фаворова, О.С. Чумакова**

Уровни отдельных циркулирующих микроРНК при гипертрофической кардиомиопатии ассоциированы с эхокардиографическими показателями

**Г.Н. Соболева, А.А. Минасян, С.А. Гаман,  
А.Н. Рогоза, Л.П. Молина, Т.В. Соболева,  
М.А. Шария, С.К. Терновой, Ю.А. Карпов**

Сахарный диабет 2-го типа и ишемическая болезнь сердца: особенности перфузионной объемной компьютерной томографии сердца в фармакологической пробе с аденозинтрифосфатом

**М.А. Рассказова, С.В. Воробьев, Е.Н. Бутова**

Возможности применения урсодезоксихолевой кислоты в лечении больных сахарным диабетом 2-го типа и неалкогольной жировой болезнью печени

**Н.В. Барышников, Ю.П. Успенский,  
Ю.А. Фоминых, С.В. Петленко, В.А. Заплутанов,  
В.А. Апрятина, А.А. Краснов**

Эндоскопический и морфометрический анализ редукции острого воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка на фоне терапии препаратом Регастим Гастро

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

**О.В. Благова, И.Н. Алиева, В.А. Куликова,  
А.В. Недоступ, Е.А. Коган, В.П. Седов,  
Д.А. Парфенов, А.Н. Воловченко,  
Н.Д. Саркисова**

Возможности длительного лечения морфологически верифицированного миокардита: успехи и вероятные ошибки

## EDITORIAL ARTICLE

- 291 Archil M. Shariya, Tamila V. Martynyuk,  
Merab A. Shariya, Dmitry V. Ustyuzhanin**  
Applying of magnetic resonance tomography for assessment of cardiac remodeling and risk stratification in patients with pulmonary arterial hypertension

## ORIGINAL ARTICLES

- 296 Tatiana M. Timofeeva, Zhanna D. Kobalava,  
Ayten F. Safarova, Flora Elisa Cabello Montoya**  
Prognostic value of periprocedural dynamics of left ventricular ejection fraction and subclinical pulmonary congestion in patients with myocardial infarction
- 302 Maria V. Pisklova, Natalia M. Baulina, Ivan S. Kiselev,  
Dmitry A. Zateyshchikov, Olga O. Favorova,  
Olga S. Chumakova**  
The levels of certain circulating microRNAs in hypertrophic cardiomyopathy are associated with echocardiographic parameters
- 309 Galina N. Soboleva, Arevik A. Minasyan,  
Svetlana A. Gaman, Anatoly N. Rogoza,  
Liudmila P. Molina, Tatiana V. Soboleva,  
Merab A. Shariya, Sergey K. Ternovoy, Yuri A. Karpov**  
Type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: features of perfusion volume computed tomography of the heart in a pharmacological test with adenosine triphosphate
- 316 Maria A. Rasskazova, Sergey V. Vorobyev,  
Helen N. Butova**  
Possibilities for the use of ursodeoxycholic acid in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease
- 322 Natalia V. Baryshnikova, Yury P. Uspenskiy,  
Yulia A. Fominykh, Sergey V. Petlenko,  
Vasiliy A. Zaplutanov, Vera A. Apyratina,  
Alexey A. Krasnov**  
Endoscopic and morphometric analysis of the reduction of acute inflammatory process in the gastric mucosa after therapy with Regasthim Gastro

## CASE REPORTS

- 327 Olga V. Blagova, Indira N. Alieva, Victoria A. Kulikova,  
Alexander V. Nedostup, Evgeniya A. Kogan,  
Vsevolod P. Sedov, Dmitry A. Parfenov,  
Alexey N. Volovchenko, Natalia D. Sarkisova**  
Long-term treatment of morphologically verified myocarditis: successes and probable errors

**О.С. Чумакова, С.Н. Насонова, Ю.В. Фролова,  
Е.А. Степанова, Е.А. Мершина, В.Е. Синицын,  
Д.А. Затеищиков, И.В. Жиров**  
Редкий вариант в гене *TTR* (p.E112K) ассоциирован  
с развитием системного амилоидоза и новым  
симптомом – гиперемией кожи в ответ на прием  
этанола: сегрегационный анализ в семье и обзор  
литературы

## ОБЗОРЫ

**О.Ю. Миронова, Г.О. Исаев, М.В. Бердышева,  
Р.М. Шахнович, В.В. Фомин**  
Современные методики оценки физиологической  
значимости стенозирующих поражений коронарных  
артерий

**Т.В. Разина, М.В. Серова, Д.А. Андреев,  
Ю.С. Сазонова, А.Г. Комарова**  
Тактика антикоагулянтной терапии у пациентов  
с сердечными имплантируемыми электронными  
устройствами и субклинической фибрилляцией  
предсердий

## ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

**О.Ю. Миронова, М.А. Исайкина, Г.О. Исаев,  
М.В. Бердышева, В.В. Фомин**  
Ультразвуковые исследования с контрастированием:  
история, применение в практике и перспективы

\*\*\*

Поздравление от редакции журнала  
«Терапевтический архив»

**335 Olga S. Chumakova, Svetlana N. Nasonova,  
Yulia V. Frolova, Elena A. Stepanova,  
Elena A. Mershina, Valentin E. Sinitsyn,  
Dmitry A. Zateyshchikov, Igor V. Zirov**  
A rare variant in the *TTR* gene (p.E112K) is associated  
with systemic amyloidosis and a new symptom – skin  
hyperemia in response to ethanol intake: family  
segregation analysis, literature review, and a clinical case

## REVIEWS

**341 Olga Iu. Mironova, Georgy O. Isaev,  
Maria V. Berdysheva, Roman M. Shakhnovich,  
Victor V. Fomin**  
Modern methods of assessment of physiological  
significance of coronary lesions

**347 Tatiana V. Razina, Maria V. Serova, Denis A. Andreev,  
Yulia S. Sazonova, Anna G. Komarova**  
Tactics of anticoagulant therapy in patients with cardiac  
implantable electronic devices and subclinical atrial  
fibrillation

## HISTORY OF MEDICINE

**354 Olga Iu. Mironova, Maria A. Isaikina, Georgy O. Isaev,  
Maria V. Berdysheva, Victor V. Fomin**  
Contrast-enhanced ultrasound: history, application  
and perspectives

\*\*\*

**359** Congratulations from the editors of the *Terapevticheskii Arkhiv*

# Применение магнитно-резонансной томографии для оценки ремоделирования сердца и стратификации риска у пациентов с легочной артериальной гипертензией

А.М. Шария<sup>✉1</sup>, Т.В. Мартынюк<sup>1,2</sup>, М.А. Шария<sup>1,3</sup>, Д.В. Устюжанин<sup>1</sup>

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

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

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Аннотация

Магнитно-резонансная томография (МРТ) – высокоточный метод диагностики сердечно-сосудистых заболеваний. Одновременно с анатомией и функцией правого желудочка МРТ позволяет оценить легочное кровообращение, что обуславливает широкое применение этого метода в диагностике и динамическом наблюдении за пациентами с легочной артериальной гипертензией. Обзорная статья посвящена оценке ремоделирования сердца, а также стратификации риска этой группы пациентов с помощью МРТ. Особое внимание уделено новым прогностическим параметрам, включенным в шкалу стратификации риска летальности пациентов с легочной артериальной гипертензией в рекомендациях Европейского общества кардиологов/Европейского респираторного сообщества 2022 г.

**Ключевые слова:** магнитно-резонансная томография, легочная гипертензия, легочная артериальная гипертензия, стратификация риска, прогноз

**Для цитирования:** Шария А.М., Мартынюк Т.В., Шария М.А., Устюжанин Д.В. Применение магнитно-резонансной томографии для оценки ремоделирования сердца и стратификации риска у пациентов с легочной артериальной гипертензией. Терапевтический архив. 2023;95(4):291–295. DOI: 10.26442/00403660.2023.04.202161

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

EDITORIAL ARTICLE

## Applying of magnetic resonance tomography for assessment of cardiac remodeling and risk stratification in patients with pulmonary arterial hypertension

Archil M. Shariya<sup>✉1</sup>, Tamila V. Martynyuk<sup>1,2</sup>, Merab A. Shariya<sup>1,3</sup>, Dmitry V. Ustyuzhanin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## Abstract

Magnetic resonance imaging – is high precision method for diagnosing cardiovascular diseases. Simultaneously with the anatomy and function of the right ventricle, magnetic resonance imaging allows to assess the pulmonary circulation, which leads to the widespread use of this method in the diagnosis and dynamic monitoring of patients with pulmonary arterial hypertension. The article is devoted to the assessment of cardiac remodeling and risk stratification of this group of patients. Special attention is given to new prognostic parameters included in the scale for risk stratification of patients with pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology/European Respiratory Society 2022.

**Keywords:** magnetic resonance tomography, pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, risk stratification, prognosis

**For citation:** Shariya AM, Martynyuk TV, Shariya MA, Ustyuzhanin DV. Applying of magnetic resonance tomography for assessment of cardiac remodeling and risk stratification in patients with pulmonary arterial hypertension. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(4):291–295. DOI: 10.26442/00403660.2023.04.202161

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>**Шария Арчил Мерабович** – лаборант-исследователь отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». Тел.: +7(916)532-43-94; e-mail: achishar@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7904-6735

**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

**Шария Мераб Арчилович** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. томографии Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», проф. каф. лучевой диагностики ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-0370-5204

<sup>✉</sup>**Archil M. Shariya.** E-mail: achishar@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7904-6735

**Tamila V. Martynyuk.** ORCID: 0000-0002-9022-8097

**Merab A. Shariya.** ORCID: 0000-0002-0370-5204



Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – прогрессирующее инвалидизирующее заболевание, опосредованное сложными механизмами поражения прекапиллярных легочных сосудов, такими как вазоконстрикция, гипертрофия гладкомышечных клеток, пролиферация эндотелия и тромбоз. Эти изменения приводят к увеличению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ДЛА), повышению нагрузки на правый желудочек (ПЖ) и в итоге к его недостаточности и смерти пациента. В клинической классификации эта прекапиллярная форма ЛГ относится к 1-й группе и устанавливается при исключении заболеваний легких, последствий тромбоэмболии в систему легочной артерии (ЛА), других редко встречающихся патологий в качестве возможных причин повышения ДЛА [1, 2]. В спектре ЛАГ выделяют несколько нозологических форм: идиопатическую легочную гипертензию (ИЛГ); наследуемую ЛГ; ЛАГ, индуцированную приемом лекарств и токсинов; ЛАГ, ассоциированную с системными заболеваниями соединительной ткани, портальной гипертензией, врожденными пороками сердца, ВИЧ-инфекцией, шистосомозом [2]. Прогноз и выживаемость пациентов с ЛАГ всегда интересовали специалистов, занимающихся данной проблематикой. Впервые регистр пациентов с ИЛГ организован в США с 1981 по 1986 г. Всего в анализ включены 187 пациентов. Показателями, связанными с плохой выживаемостью, оказались функциональный класс (ФК) III или IV по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA); повышенное среднее давление в правом предсердии, повышенное среднее ДЛА (срДЛА), наличие феномена Рейно, низкий сердечный индекс, пониженная способность к диффузии монооксида углерода. Медиана выживаемости среди пациентов с ФК I и II составила около 6 лет в сравнении с 2,5-летней выживаемостью среди пациентов с ФК III и с 6 мес у пациентов с ФК IV [3].

За последние десятилетия появились принципиально новые лечебные подходы в лечении пациентов с ЛАГ. В настоящее время цель лечения ИЛГ определяется как достижение низкого профиля риска смерти, замедление клинического прогрессирования болезни, улучшение функционального статуса пациентов. Это определяет потребность в создании новых и улучшении имеющихся шкал стратификации риска, обогащение их новыми параметрами, имеющими большую прогностическую значимость до формирования клинической картины прогрессирования ЛАГ. За последние 30 лет созданы многочисленные регистры пациентов с ЛАГ в США и Западной Европе, которые позволяют получить актуальную картину прогрессирования заболевания и выживаемость пациентов на фоне изменяющейся лечебной тактики. Опираясь на данные, полученные в этих регистрах, разработано множество шкал и формул для стратификации риска пациентов [4]. Большинство из них включают такие переменные, как ФК (по NYHA); дистанция в тесте 6-минутной ходьбы; уровень NT-proBNP/BNP; данные катетеризации правых отделов сердца (КПОС) [4].

Структурная и функциональная оценка ПЖ играет главенствующую роль в диагностике, а также в динамическом наблюдении пациентов с ЛАГ. В отличие от левого желудочка (ЛЖ), который можно смоделировать как симметричный эллипсоид, ПЖ имеет форму полумесяца в по-

перечном сечении и треугольную форму при взгляде сбоку. В связи с этим оценка множества параметров с помощью лишь двухмерной эхокардиографии невозможна.

Этих ограничений лишена магнитно-резонансная томография (МРТ). В течение последнего десятилетия МРТ все чаще применяется для оценки сердечно-сосудистых заболеваний и стала методом визуализации 1-й линии в оценке многих типов врожденных и приобретенных сердечно-сосудистых заболеваний, включая врожденные пороки сердца, инфаркт миокарда, дилатационную кардиомиопатию и др.

### Возможности МРТ в оценке ремоделирования сердца при ЛАГ

МРТ сердечно-сосудистой системы является «золотым стандартом» для анализа структуры/функции желудочков сердца и все чаще применяется у пациентов с ЛАГ. Точная оценка структуры и функции ПЖ чрезвычайно важна при оценке и последующем наблюдении за пациентами с ЛАГ. По ходу развития заболевания в ответ на перегрузку давлением при ЛАГ возникает компенсаторная гипертрофия миокарда ПЖ, за которой следуют прогрессирующая сократительная дисфункция, дилатация камер и, наконец, клинические признаки декомпенсированной правожелудочковой недостаточности, характеризующиеся повышением давления наполнения и снижением сердечного выброса. Таким образом, функция и размер ПЖ являются не только показателем тяжести и хронизации ЛАГ, но и дополнительной причиной клинических симптомов и снижения продолжительности жизни. Тенденция к увеличению объема ПЖ и снижению ударного объема ПЖ и диастолического объема ЛЖ является предиктором смертности и неэффективности лечения. МРТ позволяет рассчитать эти показатели с высокой точностью, а также выполнять повторные исследования для оценки динамики на фоне лечения.

Межжелудочковое взаимодействие – это термин, который обозначает способность формы, размеров и податливости одного желудочка влиять на форму, размеры, соотношение давления и объема другого желудочка за счет того, что они связаны анатомически и электрофизиологически [4]. Измерение кривизны межжелудочковой перегородки (МЖП) – еще один параметр, который возможно оценить с помощью МРТ сердца. МЖП в норме изгибается вправо. У здоровых людей во всех фазах сердечного цикла ЛЖ сохраняет круглую форму, а ПЖ – форму полумесяца. При перегрузке ПЖ давлением перегородка уплощается или даже выпячивается влево в начале диастолы, что приводит к серповидной форме ЛЖ. Величина, обратная радиусу изгиба, – кривизна – используется, чтобы количественно отражать уплощение МЖП [4]. S. Dellegrottaglie и соавт. доказали, что этот показатель, полученный с помощью МРТ, коррелирует с систолическим ДЛА, рассчитанным при КПОС [5].

Индекс эксцентричности (ИЭ) – еще один показатель оценки кривизны МЖП. Данный показатель представляет собой отношение двух диаметров полости ЛЖ [6]. Увеличение ИЭ ЛЖ в систолу указывает на перегрузку ПЖ давлением, а в диастолу – объемом [6]. Y. Yamasaki и соавт. показали наличие сильной взаимосвязи между срДЛА и систолическим ИЭ ( $r=0,81$ ;  $p<0,0001$ ) [7].



Кроме изучения анатомии и функции желудочков МРТ позволяет количественно рассчитать параметры кровотока в магистральных сосудах. Для этого применяется методика магнитно-резонансной ангиографии, при которой помимо анатомических изображений получают фазовые характеристики, содержащие информацию о направлении и скорости кровотока. Эти изображения используют для количественного обсчета [8]. Фазово-контрастная магнитно-резонансная ангиография может выполняться как в двухмерном режиме (2D), так и в четырехмерном (4D). Средняя скорость кровотока, рассчитанная с помощью фазово-контрастной МРТ, коррелирует со срДЛА ( $r=-0,73$ ;  $p<0,001$ ) и ЛСС ( $r=-0,86$ ;  $p<0,001$ ) у пациентов с ЛАГ, а ее уменьшение обычно происходит совместно с дилатацией сосуда [9]. Значение менее  $11,7 \text{ см/с}^{-1}$  ассоциировано с срДЛА  $\geq 25 \text{ мм рт. ст.}$  с чувствительностью 93% и специфичностью 82% или ЛСС  $> 3 \text{ Ед. Вуда}$  с чувствительностью 91% и специфичностью 93% [9].

В исследовании G. Reiter и соавт. с помощью 4D фазово-контрастной МРТ выявлен ретроградный систолический вихревой поток вдоль ствола ЛА, который не визуализировался у пациентов с нормальным ДЛА. Результаты показали, что параметр, отражающий процентное соотношение длительности вихревого кровотока (Tvortex) по отношению к длительности сердечного цикла, связан с уровнем срДЛА. Tvortex 14,3% и более выявляет ЛГ с чувствительностью 97% и специфичностью 96% [10].

По мере прогрессирования недостаточности ПЖ показатели ДЛА могут уменьшаться, тогда как ЛСС продолжает увеличиваться. При помощи МРТ возможно провести количественное определение ЛСС. При сопоставлении ЛСС, полученного с помощью МРТ, с данными КПОС выявлена сильная корреляция как у пациентов с ЛГ с данными КПОС ( $r=0,83$ ;  $p<0,001$ ), так и в группе контроля ( $r=0,84$ ;  $p<0,001$ ), но надо отметить, что точность измерений несколько снижается при высоких значениях ЛСС [11].

В дополнение к оценке параметров ЛЖ, ПЖ и легочного кровообращения МРТ позволяет надежно оценивать ремоделирование и жесткость ЛА. От ее эластических свойств зависит сопряжение ЛА с ПЖ: передача пульсовой волны от ПЖ до легочных капилляров, что имеет основополагающее значение для поддержания гемодинамики по всему легочному сосудистому руслу [12]. Процесс реконструкции легочной сосудистой сети приводит к прогрессирующему снижению артериальной эластичности во всех отделах ЛА [13].

Существует несколько параметров жесткости артерий, а именно сопротивляемость, податливость, растяжимость и емкостное сопротивление. Измерение параметров жесткости ЛА может предоставить дополнительную информацию для оценки риска развития тяжелой ЛАГ и смертности, а также для выявления заболевания в начальной стадии. С срДЛА наиболее коррелирует растяжимость ( $r=-0,83$ ;  $p<0,001$ ), а с ЛСС достоверно коррелируют сопротивляемость ( $r=-0,57$ ;  $p<0,001$ ), растяжимость ( $r=-0,76$ ;  $p<0,001$ ), податливость ( $r=-0,76$ ;  $p<0,001$ ) и емкостное сопротивление ( $r=-0,78$ ;  $p<0,001$ ) [14].

### Прогностические параметры, получаемые с помощью МРТ

В настоящее время для стратификации риска пациентов с ЛАГ используются параметры, получаемые при КПОС. При выполнении в экспертных центрах процедуры КПОС наблюдается низкая частота осложнений. Тем не менее этот тест является инвазивным, а значит, связан

с реальным риском осложнений. В связи с этим постоянно проводится поиск метода диагностики, который обладал бы сопоставимой информативностью, но являлся бы неинвазивным и безопасным.

Данные МРТ изучались у 438 больных ЛАГ [15]. Подавляющее большинство включенных пациентов (около 85%) имели ИЛГ, наследуемую ЛАГ или ЛАГ, ассоциированную с заболеваниями соединительной ткани. Пациенты с портальной легочной гипертензией и ЛАГ, ассоциированной с врожденными пороками сердца, составили 14%. Около 1% составили пациенты с ВИЧ-инфекцией и с ЛАГ, вызванной наркотиками и токсинами. По результатам исследования фракция выброса (ФВ) ПЖ  $> 54\%$  указывала на наличие низкого риска, ФВ ПЖ 54–37% – промежуточного риска и ФВ ПЖ  $< 37\%$  – высокого риска 1-летней смертности. Конечнo-систолический объем ПЖ, индексированный по площади поверхности тела и выраженный в процентах, прогнозируемых по возрасту и полу (ИКСО ПЖ%), и конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ использовались для стратификации только в группы низкого и высокого риска. Значения КДО ЛЖ  $> 58 \text{ мл/м}^2$  и ИКСО ПЖ%  $< 227\%$  указывали на низкий, а КДО ЛЖ  $< 58 \text{ мл/м}^2$  и ИКСО ПЖ%  $< 227\%$  – на высокий риск 1-летней смертности [15].

По данным метаанализа A. Samer и соавт. (включались исследования с 2007 по 2020 г.), в 12 исследованиях, представивших данные о клиническом ухудшении, 218 (33%) событий произошло у 656 участников в среднем за 22,4 мес наблюдения. Клиническое ухудшение определялось как госпитализация по поводу сердечной недостаточности (42%), эскалация терапии (18%), ухудшение ФК по классификации Всемирной организации здравоохранения (3%), снижение переносимости физической нагрузки (2%), потребность в трансплантации легких (2%), неуточненное несмертельное событие (14%) и смерть от всех причин (19%). Объемные и функциональные показатели ПЖ, определенные с помощью МРТ, достоверно предсказывали клиническое ухудшение и смертельный исход. Уменьшение ФВ ПЖ на 1% связано с увеличением риска клинического ухудшения на 4,9% (относительный риск – ОР 0,979 [0,969–0,990]) и смертельного исхода на 2,1% (ОР 0,951 [0,939–0,964]), а увеличение ИКСО ПЖ или ИКДО ПЖ на 1 мл/м<sup>2</sup> связано с увеличением риска клинического ухудшения на 1,3% (ОР 1,013 [1,008–1,018]) и 1% (ОР 1,010 [1,006–1,013]), а смертельного исхода – на 0,9% (ОР 1,009 [1,005–1,012]) и 0,6% (ОР 1,006 [1,003–1,008]) соответственно [16].

В 2021 г. проведено сравнение трех прогностических моделей: функциональной (пол, возраст, дистанция в тесте 6-минутной ходьбы); гемодинамической (пол, возраст, сатурация венозной крови и среднее давление в правом предсердии по данным КПОС) и визуализационной (пол, возраст, ФВ ПЖ по данным МРТ). Наилучшей оказалась прогностическая модель, основанная на объединении всех трех моделей. Однако различия между моделями являлись минимальными, что подтверждает тот факт, что рутинное наблюдение за пациентами с ЛАГ может проводиться неинвазивно с использованием МРТ [17].

### Заключение

ЛАГ – прогрессирующее инвалидизирующее заболевание, опосредованное сложными патофизиологическими механизмами. Основной целью лечения этой категории пациентов является достижение низкого риска летальности по результатам комплексной оценки.

Появление новых методов терапии, совершенствование существующих схем лечения ЛАГ определяют необходи-

мость в изучении точных, предпочтительно неинвазивных методов мониторинга ответа на терапию и проведения стратификации риска. МРТ имеет ряд преимуществ, которые важны для пациентов с ЛАГ. Этот метод является неинвазивным, хорошо воспроизводимым, качество визуализации не зависит от характеристик пациента. В исследовании не используется ионизирующее излучение, что позволяет безопасно применять его повторно. Ключевым преимуществом МРТ является возможность одновременной оценки морфологии и функции ПЖ, ЛЖ и легочного кровообращения.

Множеством современных исследований показано, что МРТ предсказывает клиническое ухудшение и смертность, может использоваться для стратификации риска и даже заменить КПОС в случаях, когда ее применение нецелесообразно или технически невозможно. Это нашло отражение в современных рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества по диагностике и лечению пациентов с ЛГ, в которых параметры МРТ включены в шкалу стратификации риска летальности пациентов с ЛАГ.

Таким образом, современные данные позволяют ожидать, что в ближайшее время МРТ станет одним из ведущих методов диагностики ЛАГ, позволяющим выбрать тактику лечения, оценить прогноз и осуществлять наблюдение в динамике.

**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

ДЛА – давление в легочной артерии  
ИКСО ПЖ% – конечно-систолический объем правого желудочка, индексированный по площади поверхности тела и выраженный в процентах, прогнозируемых по возрасту и полу  
ИЛГ – идиопатическая легочная гипертензия  
ИЭ – индекс эксцентricности  
КДО – конечно-систолический объем  
КПОС – катетеризация правых отделов сердца  
ЛА – легочная артерия  
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия

ЛЖ – левый желудочек  
ЛСС – легочное сосудистое сопротивление  
МЖП – межжелудочковая перегородка  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
ОР – относительный риск  
ПЖ – правый желудочек  
срДЛА – среднее давление в легочной артерии  
ФВ – фракция выброса  
ФК – функциональный класс

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618-731. DOI:10.1093/eurheartj/ehac237
- Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;1:78-122 [Eurasian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eurasian Cardiology Journal*. 2020;1:78-122 (in Russian)]. DOI:10.24411/2076-4766-2020-10002
- D'Alonzo GE, Gilbert E. Survival in Patients with Primary Pulmonary Hypertension. *Ann Intern Med*. 1991;115(5):343-9. DOI:10.7326/0003-4819-115-5-343
- Шария А.М., Мартынюк Т. В. Клиническое течение и прогноз у пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией по данным современных регистров. *Кардиологический вестник*. 2021;16(3):23-7 [Shariya AM, Martynyuk TV. Data of modern registries on clinical course and prognosis of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(3):23-7 (in Russian)]. DOI:10.17116/Cardiobulletin20211603123
- Dellegrattaglia S, Sanz J, Poon M, et al. Pulmonary hypertension: accuracy of detection with left ventricular septal-to-free wall curvature ratio measured at cardiac MR. *Radiology*. 2007;243(1):63-9. DOI:10.1148/radiol.2431060067
- Белевская А.А., Дадачева З.Х., Саидова М.А., и др. Возможности эхокардиографии в диагностике легочной гипертензии и оценке ремоделирования сердца. *Лечебное дело*. 2015;1:111-21 [Belevskaya AA, Dadacheva ZKh, Saidova MA, et al. The Role of Echocardiography in Diagnosis of Pulmonary Hypertension and Assessment of Heart Remodeling. *Lechebnoe delo*. 2015;1:111-21 (in Russian)].
- Yamasaki Y, Nagao M, Kamitani T, et al. Clinical impact of left ventricular eccentricity index using cardiac MRI in assessment of right ventricular hemodynamics and myocardial fibrosis in congenital heart disease. *Eur Radiol*. 2016;26(10):3617-25. DOI:10.1007/s00330-015-4199-9
- Терновой С.К. Томография сердца. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018 [Ternovoi SK. Tomografiya serdtsa. Moscow: GEOTAR-Media, 2018 (in Russian)].
- Sanz J, Kuschner P, Rius T, et al. Pulmonary arterial hypertension: noninvasive detection with phase-contrast MR imaging. *Radiology*. 2007;243(1):70-9. DOI:10.1148/radiol.2431060477
- Reiter G, Reiter U, Kovacs G, et al. Blood flow vortices along the main pulmonary artery measured with MR imaging for diagnosis of pulmonary hypertension. *Radiology*. 2015;275(1):71-9. DOI:10.1148/radiol.14140849
- García-Alvarez A, Fernández-Friera L, Mirelis GJ, et al. Non-invasive estimation of pulmonary vascular resistance with cardiac magnetic resonance. *Eur Heart J*. 2011;32(19):2438-45. DOI:10.1093/eurheartj/ehrl173
- Sanz J, Kariisa M, Dellegrattaglia S. Evaluation of Pulmonary Artery Stiffness in Pulmonary Hypertension With Cardiac Magnetic Resonance. *JACC: Cardiovasc Imag*. 2009;2(3):286-95. DOI:10.1016/j.jcmg.2008.08.007

13. Tan W, Madhavan K, Hunter KS. Vascular stiffening in pulmonary hypertension: cause or consequence? *Pulm Circ.* 2014;4(4):560-80. DOI:10.1086/677370
14. Ray JC, Burger C, Mergo P. Pulmonary arterial stiffness assessed by cardiovascular magnetic resonance imaging is a predictor of mild pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiovasc Imag.* 2019;35(10):1881-92. DOI:10.1007/s10554-018-1397-y
15. Lewis RA, Johns CS, Cogliano M, et al. Identification of cardiac magnetic resonance imaging thresholds for risk stratification in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201:458-68. DOI:10.1164/rccm.201909-1771OC
16. Samer A, Yousef S, Pankaj G, et al. Cardiac-MRI Predicts Clinical Worsening and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *JACC: Cardiovasc Imag.* 2021;14(5):931-42. DOI:10.1016/j.jcmg.2020.08.013
17. van der Bruggen CE, Handoko ML, Bogaard Harm J, et al. The Value of Hemodynamic Measurements or Cardiac MRI in the Follow-up of Patients With Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *CHEST.* 2021;159(4):1575-85. DOI:10.1016/j.chest.2020.10.077

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.01.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Прогностическое значение перипроцедурной динамики фракции выброса левого желудочка и субклинического легочного застоя у пациентов с инфарктом миокарда

Т.М. Тимофеева<sup>✉1,2</sup>, Ж.Д. Кобалава<sup>1</sup>, А.Ф. Сафарова<sup>1,2</sup>, Ф.Э. Кабельо Монтойа<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Оценить совместное прогностическое значение перипроцедурной динамики (ППД) фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и субклинического легочного застоя при стресс-ультразвуковом исследовании (УЗИ) легких у пациентов с первым острым инфарктом миокарда (ОИМ) и чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) в отношении развития сердечной недостаточности (СН) в постинфарктном периоде.

**Материалы и методы.** В проспективное одноцентровое исследование включены 105 пациентов с первым ОИМ без анамнеза СН и успешным ЧКВ. Всем пациентам проводились стандартные клинико-лабораторные исследования, оценка уровня мозгового натрийуретического гормона, эхокардиография, стресс-УЗИ легких с тестом 6-минутной ходьбы. У всех пациентов при поступлении и при выписке отсутствовали клинические признаки СН. Критерии ППД ФВ ЛЖ: улучшение ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$ ;  $\Delta$ ФВ ЛЖ более 5%, но ФВ ЛЖ  $< 50\%$ . По результатам стресс-УЗИ легких диагностировали легочный застой: легкий (2–4 В-линии), умеренный (5–9 В-линий) и тяжелый ( $\geq 10$  В-линий). Конечной точкой являлась госпитализация по поводу развития СН в течение 2,5 года.

**Результаты.** При поступлении ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$  зарегистрирована у 45 (42,9%) пациентов. У пациентов с ФВ ЛЖ  $< 50\%$  положительная ППД ФВ ЛЖ зарегистрирована у 31 (29,5%) пациента. После проведения стресс-УЗИ легких у 20 (19%) пациентов выявлен субклинический легочный застой легкой степени, у 38 (36%) – умеренной и у 47 (45%) – тяжелой степени. За период наблюдения у пациентов с отсутствием ППД ФВ ЛЖ достоверно чаще регистрировалась госпитализация по поводу развития СН (в 44,4% случаев) по сравнению с пациентами с положительной ППД (в 15,2% случаев) и с исходной ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$  (в 13,4% случаев;  $p=0,005$ ). При проведении логистического регрессионного анализа наилучшая прогностическая способность выявлена в комбинации отсутствия ППД ФВ ЛЖ и суммы В-линий  $\geq 10$  на нагрузке (относительный риск 7,45; 95% доверительный интервал 2,55–21,79;  $p<0,000$ ).

**Заключение.** Оценка комбинации ППД ФВ ЛЖ и результатов стресс-УЗИ легких при выписке у пациентов с первым ОИМ и успешным ЧКВ без анамнеза СН позволяет выявить группу высокого риска развития СН в постинфарктном периоде.

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда, перипроцедурная динамика, фракция выброса, стресс-ультразвуковое исследование легких, сердечная недостаточность

**Для цитирования:** Тимофеева Т.М., Кобалава Ж.Д., Сафарова А.Ф., Кабельо Монтойа Ф.Э. Прогностическое значение перипроцедурной динамики фракции выброса левого желудочка и субклинического легочного застоя у пациентов с инфарктом миокарда. Терапевтический архив. 2023;95(4):296–301. DOI: 10.26442/00403660.2023.04.202159

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## Введение

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) в настоящее время остается одной из наиболее частых причин госпитализации в отделения кардиологического профиля. Эффективное лечение острой ишемии приводит к снижению числа фатальных форм заболевания. Выжившие пациенты подвержены повышенному риску развития сердечной недостаточности (СН) в постинфарктном периоде, что связано с ухудшением

качества жизни и более низкой выживаемостью [1]. Среди прочих показателей для стратификации риска развития отдаленных осложнений после инфаркта миокарда (ИМ) интенсивно изучается роль визуализирующих методик. На современном этапе не вызывает сомнений, что у пациентов с ОИМ ключевое значение в прогнозе развития СН и выживаемости имеет не только фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), но и ее динамика в различные от-

## Информация об авторах / Information about the authors

✉Тимофеева Татьяна Михайловна – ассистент каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, врач отделения функциональной диагностики ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Виноградова». Тел.: +7(916)799-66-20; e-mail: timtan@bk.ru; ORCID: 0000-0001-6586-7404

Кобалава Жанна Давидовна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0002-5873-1768

Сафарова Айтэн Фуад кызы – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, врач отделения функциональной диагностики ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Виноградова». ORCID: 0000-0003-2412-5986

Кабельо Монтойа Флора Элиса – канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0002-2334-6675

✉Tatiana M. Timofeeva. E-mail: timtan@bk.ru; ORCID: 0000-0001-6586-7404

Zhanna D. Kobalava. ORCID: 0000-0002-5873-1768

Ayten F. Safarova. ORCID: 0000-0003-2412-5986

Flora Elisa Cabello Montoya. ORCID: 0000-0002-2334-6675

## Prognostic value of periprocedural dynamics of left ventricular ejection fraction and subclinical pulmonary congestion in patients with myocardial infarction

Tatiana M. Timofeeva<sup>✉1,2</sup>, Zhanna D. Kobalava<sup>1</sup>, Ayten F. Safarova<sup>1,2</sup>, Flora Elisa Cabello Montoya<sup>1</sup>

<sup>1</sup>People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Vinogradov City Clinical Hospital, Moscow, Russia

### Abstract

**Aim.** To assess the joint prognostic value of periprocedural dynamics of the left ventricular ejection fraction (PPD of LVEF) and subclinical pulmonary congestion during lung stress ultrasound in patients with first acute myocardial infarction (AMI) and percutaneous coronary intervention (PCI) in relation to the development of heart failure (HF) in the postinfarction period.

**Materials and methods.** Our prospective, single-centre, observational study included 105 patients with a first MI with no HF in the anamnesis and successful PCI. All patients underwent standard clinical and laboratory tests, NT-proBNP level assessment, echocardiography, lung stress ultrasound with a 6-minute walk test. All patients had no clinical signs of heart failure at admission and at discharge. Criteria for PPD of LV EF: improvement in LV EF $\geq$ 50%;  $\Delta$ LV EF more than 5%, but LV EF $<$ 50%. According to the results of lung stress ultrasound, pulmonary congestion was diagnosed: mild (2–4 B-lines), moderate (5–9 B-lines) and severe ( $\geq$ 10 B-lines). The end point was hospitalization for HF for 2.5 years.

**Results.** Upon admission, LV EF of 50% or more was registered in 45 patients (42.9%). Positive PPD was registered in 31 (29.5%) patients. After stress ultrasound of the lungs, 20 (19%) patients had mild subclinical pulmonary congestion, 38 (36%) moderate and 47 (45%) severe according to the criteria presented. During the observation period, patients with no PPD of LVEF were significantly more likely to be hospitalized for the development of HF (in 44.4% of cases) compared with patients with positive PPD (in 15.2% of cases) and with initial LV EF $\geq$ 50% (in 13.4% of cases;  $p=0.005$ ). When performing logistic regression analysis, the best predictive ability was found in the combination of the absence of PPD of LV EF and the sum of B-lines  $\geq$ 10 on exercise (relative risk 7.45; 95% confidence interval 2.55–21.79;  $p<0.000$ ).

**Conclusion.** Evaluation of the combination of PPD of LV EF and the results of stress lung ultrasound at discharge in patients with first AMI and successful PCI with no HF in anamnesis allows us to identify a high-risk group for the development of HF in the postinfarction period.

**Keywords:** acute myocardial infarction, periprocedural dynamics, ejection fraction, lung stress ultrasound, heart failure

**For citation:** Timofeeva TM, Kobalava ZhD, Safarova AF, Cabello Montoya FE. Prognostic value of periprocedural dynamics of left ventricular ejection fraction and subclinical pulmonary congestion in patients with myocardial infarction. *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2023;95(4):296–301. DOI: 10.26442/00403660.2023.04.202159

резки времени [2, 3]. Кроме того, важную дополнительную информацию может дать ультразвуковое исследование (УЗИ) легких с подсчетом В-линий [4–7]. Относительно пациентов с ИМ предполагается, что применение УЗИ легких должно быть частью начальной стратификации риска развития СН [8–10]. Модификацией метода, позволяющей более эффективно выявлять субклинический легочный застой, является стресс-УЗИ легких [11, 12]. В российской популяции оценка прогностической ценности стресс-УЗИ легких у пациентов с ОИМ проводилась на небольшой выборке пациентов [11, 13].

Интегральный подход к диагностике, применяемый у пациентов с СН [14], также актуален и у пациентов с ИМ и позволит выявить группу, имеющую более неблагоприятные прогностические характеристики в отношении риска смерти и повторных госпитализаций. Совместное влияние динамики ФВ ЛЖ и субклинического легочного застоя на прогноз у пациентов с первым ИМ не изучалось.

**Целью настоящего исследования** явилась оценка совместного прогностического значения перипроцедурной динамики (ППД) ФВ ЛЖ и субклинического легочного застоя при стресс-УЗИ легких у пациентов с первым ОИМ и чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) в отношении развития СН в постинфарктном периоде.

### Материалы и методы

В проспективное исследование включены 105 пациентов с ОИМ с и без подъема сегмента ST, госпитализированных в ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Виноградова» (табл. 1).

Критерии включения: первый ОИМ, диагностированный в соответствии с четвертым универсальным определением ИМ [15]; возраст  $>18$  лет; синусовый ритм на момент поступления; успешное первичное ЧКВ у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST), ранним (в течение 24 ч) ЧКВ у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST),

**Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с ОИМ, включенных в исследование (n=105)**

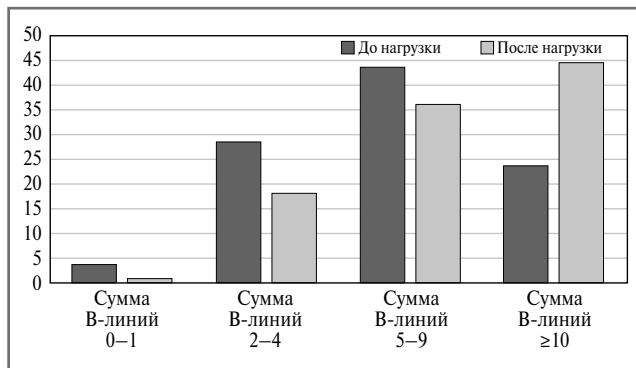
**Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients with acute myocardial infarction (AMI) included in the study (n=105)**

| Показатель                                     | Значение                   |
|------------------------------------------------|----------------------------|
| Возраст, годы (M+SD)                           | 62,00 $\pm$ 11,7           |
| Мужчины/женщины, абс. (%)                      | 73/32 (69,5/30,5)          |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> (M+SD)    | 27,40 (25,1; 32)           |
| Курение, абс. (%)                              | 35 (33,9)                  |
| САД/ДАД при поступлении, мм рт. ст. [Me (IQR)] | 135 (126; 152)/80 (70; 87) |
| Артериальная гипертензия, абс. (%)             | 71 (67,6)                  |
| Фибрилляция предсердий в анамнезе, абс. (%)    | 10 (9,5)                   |
| Сахарный диабет 2-го типа, абс. (%)            | 21 (20,0)                  |
| Дислипидемия, абс. (%)                         | 52 (49,5)                  |
| ИМпST/ИМбпST, абс. (%)                         | 81 (77,1)/24 (22,8)        |
| ИМ передней стенки/ИМ нижней стенки, абс. (%)  | 54 (51,4)/51 (48,6)        |
| Многососудистое поражение, абс. (%)            | 70 (67,0)                  |

*Примечание.* ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление.

т.е. достижение кровотока ТИМІ 3; отсутствие одышки при поступлении; Killip I.

Критерии невключения: наличие в анамнезе СН; применение внутривенных диуретиков и вазопрессоров, патология легких; осложнения ОИМ (разрыв межжелудочковой перегородки, отрыв папиллярной мышцы); тяжелые



**Рис. 1. Распределение пациентов (%) в зависимости от суммы В-линий при стресс-УЗИ легких.**

**Fig. 1. Distribution of patients (%) depending on the sum of B-lines during stress ultrasound of the lungs.**

нарушения ритма и проводимости сердца на момент включения.

Исследование одобрено Комитетом по этике Медицинского института ФГАОУ ВО РUDН. У всех участников получено письменное информированное согласие.

При поступлении проводили сбор анамнеза, стандартное физическое обследование, электрокардиографию, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, ЧКВ, лабораторные исследования (табл. 2). У пациентов с многососудистым поражением все гемодинамически значимые поражения эндоваскулярно пролечены во время индексной госпитализации.

Эхокардиографическое исследование выполняли при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии до ЧКВ и при выписке с последующей постобработкой на станции Echopac (General Electric Healthcare, США) с автоматической оценкой ФВ ЛЖ (табл. 3). Медиана ФВ ЛЖ при поступлении составила 48% (44; 50).

Пациенты с исходной ФВ ЛЖ < 50% дополнительно стратифицированы на основе ППД сократительной способности ЛЖ. Критериями положительной ППД приняты:

- 1) улучшение ФВ ЛЖ ≥ 50%;
- 2) ΔФВ ЛЖ 5% и более, но ФВ ЛЖ < 50% [2].

Стресс-УЗИ легких проводилось на 5–6-е сутки госпитализации при помощи портативного ультразвукового сканера VIVID iq (GE Healthcare, США) с тестом с 6-минутной ходьбой (Т6МХ), учитывая данные о значительной корреляции между Т6МХ и максимальной физической нагрузкой в некоторых группах пациентов [16]. Проводилось сканирование 4 зон грудной клетки до и на нагрузке по передней и боковой поверхностям в III межреберье. При суммарном количестве В-линий на фоне нагрузки ≥ 2 диагностировали легочный застой: легкий (2–4 В-линии), умеренный (5–9 В-линий) и тяжелый (≥ 10 В-линий) [17]. Под субклиническим легочным застоем понимали отсутствие клинических его признаков при сумме В-линий ≥ 2 на нагрузке [17].

Период наблюдения составил 2,5 года. Конечной точкой исследования стала госпитализация по поводу развития СН в течение периода наблюдения.

### Статистическая обработка данных

Для статистической обработки данных использовали программное обеспечение Statistica (версия 12.0; Statsoft) и SPSS версия 23.0. Проверка распределений выполнялась с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные переменные описывали как среднее арифме-

**Таблица 2. Показатели лабораторного исследования при поступлении (n=105)**

**Table 2. Indicators of laboratory examination at admission (n=105)**

| Показатель                          | Значение, Ме (IQR)    |
|-------------------------------------|-----------------------|
| Креатинин, мкмоль/л                 | 90 (77; 104)          |
| СКФ-ЕПР, мл/мин/1,73 м <sup>3</sup> | 72,08 (62,8; 85,5)    |
| Глюкоза, ммоль/л                    | 7,1 (6,0; 9,1)        |
| NT-proBNP, пг/мл                    | 677,2 (227,5; 1775,7) |
| Тропонин 1, нг/мл                   | 0,23 (0,05; 1,22)     |
| Тропонин 2, нг/мл                   | 10,64 (0,98; 50,74)   |

*Примечание.* СКФ-ЕПР – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-ЕПР, тропонин 1 – при поступлении в реанимационное отделение, тропонин 2 – через 6–12 ч после госпитализации.

**Таблица 3. Эхокардиографическая характеристика пациентов с ОИМ при выписке (n=105)**

**Table 3. Echocardiographic characteristics of patients with AMI at discharge (n=105)**

| Показатели                         | Значение             |
|------------------------------------|----------------------|
| ФВ ЛЖ при выписке, % [Ме (IQR)]    | 52 (47; 57)          |
| КДР ЛЖ, см (M+SD)                  | 4,65±0,60            |
| КДО ЛЖ, мл (M+SD)                  | 95±30                |
| ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup> (M+SD)     | 118±38,35            |
| ИОЛП, мл/м <sup>2</sup> [Ме (IQR)] | 28,4 (23,5; 34,0)    |
| E/e' [Ме (IQR)]                    | 7,8 (6,1; 9,6)       |
| СДЛА, мм рт. ст. [Ме (IQR)]        | 24,00 (16,00; 30,00) |

*Примечание.* Здесь и далее в табл. 4: КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер ЛЖ, КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем ЛЖ, ИММЛЖ – масса миокарда ЛЖ, индексированная к площади поверхности тела, E/e' – отношение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к скорости движения митрального кольца в режиме тканевого доплера.

тическое значение (M) и стандартное отклонение среднего значения (SD) или как медиану (Me) и интерквартильный размах (IQR). Значимость различий между двумя группами по количественным переменным оценивали при помощи U-критерия Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводили при помощи ранговой корреляции Спирмена (R). Для сравнения групп по частоте качественных переменных использовали критерий хи-квадрат Пирсона (χ<sup>2</sup>). Вероятность выживания оценивали методом построения кривых выживаемости Каплана–Мейера, сравнение производили с помощью лог-рангового критерия. Влияние изучаемых параметров на риск госпитализации с СН оценивали при одно- и многофакторном регрессионном анализе Кокса. Значимым считали p < 0,05.

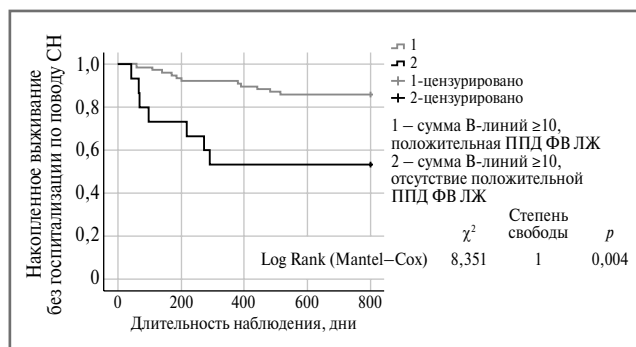
### Результаты

При поступлении ФВ ЛЖ ≥ 50% зарегистрирована у 45 (42,9%) пациентов. У пациентов с исходно сниженной ФВ ЛЖ < 50% ППД зарегистрирована у 31 (29,5%) больных; отсутствие динамики ФВ ЛЖ или незначительная отрицательная динамика – у 29 (27,6%) пациентов. Сравнительная характеристика групп в зависимости от исходной и ППД ФВ ЛЖ представлена в табл. 4.

**Таблица 4. Характеристика пациентов с различной ФВ ЛЖ при поступлении с наличием/отсутствием ППД (n=105)**  
**Table 4. Characteristics of patients with different left ventricular ejection fraction (LV EF) at admission and the presence/absence of periprocedural dynamics – PPD (n=105)**

| Показатель                          | ФВ ЛЖ                          |                      |                 | p      |
|-------------------------------------|--------------------------------|----------------------|-----------------|--------|
|                                     | ≥50% при поступлении<br>(n=45) | <50% при поступлении |                 |        |
|                                     |                                | ППД+ (n=33)          | ППД- (n=27)     |        |
| Возраст, годы (M+SD)                | 61±11,22                       | 63±13,5              | 62±10,5         | 0,448  |
| Мужчины, абс. (%)                   | 32 (71)                        | 21 (64)              | 20 (74)         | 0,651  |
| ИМпST/ИМбпST, абс. (%)              | 33 (73,3)/12 (26,6)            | 29 (88)/4 (12)       | 19 (70)/8 (30)  | 0,198  |
| NT-proBNP, пг/мл [Me (IQR)]         | 329,4 (199; 1342)              | 537 (228; 1161)      | 938 (647; 3689) | 0,025  |
| Тропонин 1, нг/мл [Me (IQR)]        | 0,14 (0,03; 0,73)              | 0,39 (0,05; 2,01)    | 0,40 (0,1; 2,6) | 0,023  |
| Тропонин 2, нг/мл [Me (IQR)]        | 4,26 (0,54; 23,98)             | 22,3 (3,8; 54,3)     | 23,1 (1,1; 63)  | 0,015  |
| ФВ ЛЖ при поступлении, % [Me (IQR)] | 52 (50; 55)                    | 45 (42; 48)          | 44 (38; 45)     | <0,000 |
| ФВ ЛЖ при выписке, % [Me (IQR)]     | 57 (55; 58)                    | 51 (49; 55)          | 45 (39; 47)     | <0,000 |
| КСО ЛЖ, мл (M+SD)                   | 41±13                          | 47±19                | 59±27           | 0,002  |
| КДР ЛЖ, см (M+SD)                   | 4,50±0,55                      | 4,59±0,54            | 4,9±0,6         | 0,001  |
| КСР ЛЖ, см (M+SD)                   | 2,76±0,47                      | 2,98±0,59            | 3,5±0,8         | <0,000 |
| ИММЛЖ, г/м² (M+SD)                  | 111,78±35                      | 127,5±34,4           | 135±44          | 0,007  |
| E/e' [Me (IQR)]                     | 7,30 (6,0; 8,8)                | 8,3 (6,0; 10,2)      | 9 (7,3; 10)     | 0,017  |
| СДЛА, мм рт. рт. [Me (IQR)]         | 24 (15; 29)                    | 19 (14; 26)          | 30 (25; 37)     | 0,018  |

Примечание. КСР ЛЖ – конечно-систолический размер ЛЖ.



**Рис. 2. Кривые Каплана–Мейера кумулятивной вероятности выживания в зависимости от ППД ФВ ЛЖ и суммы В-линий ≥10 на нагрузке.**

**Fig. 2. Kaplan–Meier curves of the cumulative probability of survival depending on the PPD of LV EF and the sum of V-lines ≥10 on exercise.**

У всех пациентов при выписке отсутствовали клинические симптомы СН. После проведения стресс-УЗИ легких у 36 (34%) пациентов не выявлено нарастания суммы В-линий; у 20 (19%) пациентов выявлен субклинический легочный застой легкой степени, у 38 (36%) – умеренной и у 47 (45%) – тяжелой степени (рис. 1).

Учитывая клиническую и прогностическую значимость тяжелого субклинического легочного застоя на нагрузке (сумма В-линий ≥10) и ППД ФВ ЛЖ, мы выделили группы пациентов в зависимости от этих показателей. У пациентов без ППД ФВ ЛЖ регистрировалось достоверно большее количество В-линий по сравнению с пациентами с исходной ФВ ЛЖ ≥50% и с положительной ППД ФВ ЛЖ как в покое ( $p=0,001$ ), так и при нагрузке ( $p=0,006$ ). В этой же группе пациентов по сравнению с другими чаще регистрировался тяжелый легочный застой (сумма В-линий на нагрузке ≥10;  $p=0,02$ ).

**Таблица 5. Корреляции тяжелого легочного застоя при нагрузке у пациентов с отсутствием ППД ФВ ЛЖ**  
**Table 5. Correlations of severe pulmonary congestion during exercise in patients with no PPD of LV EF**

| Параметры                                                  | В-линии после нагрузки |        |
|------------------------------------------------------------|------------------------|--------|
|                                                            | R                      | p      |
| КСО ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>                                  | 0,269                  | 0,006  |
| Индекс нарушения локальной сократимости                    | -0,240                 | 0,014  |
| Индексированный объем левого предсердия, мл/м <sup>2</sup> | 0,218                  | 0,025  |
| Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.      | 0,334                  | 0,0005 |
| NT-proBNP, пг/мл                                           | 0,434                  | 0,0002 |

Выявленные корреляции тяжелого легочного застоя при нагрузке у пациентов с отсутствием ППД ФВ ЛЖ представлены в табл. 5.

За период наблюдения у пациентов с отсутствием ППД ФВ ЛЖ достоверно чаще регистрировалась госпитализация с СН (в 44,4% случаев) по сравнению с пациентами с положительной ППД (в 15,2% случаев) и с исходной ФВ ЛЖ ≥50% (в 13,4% случаев;  $p=0,005$ ).

При проведении логистического регрессионного анализа наилучшая прогностическая способность выявлена в комбинации отсутствия ППД ФВ ЛЖ и суммы В-линий ≥10 на нагрузке (табл. 6).

Кривые Каплана–Мейера кумулятивной вероятности выживания в зависимости от ППД ФВ ЛЖ и суммы В-линий ≥10 на нагрузке представлены на рис. 2.



**Таблица 6.** Влияние отсутствия ППД ФВ, тяжелого легочного застоя и их комбинации на риск развития СН в постинфарктном периоде**Table 6.** The effect of the absence of PPD of EF, severe pulmonary congestion, and their combination on the risk of developing HF in the postinfarction period

|                                                 | Однофакторный анализ |           |          | Многофакторный анализ |            |          |
|-------------------------------------------------|----------------------|-----------|----------|-----------------------|------------|----------|
|                                                 | ОР                   | 95% ДИ    | <i>p</i> | ОР                    | 95% ДИ     | <i>p</i> |
| Отсутствие ППД ФВ у пациентов с исходной ФВ<50% | 4,0                  | 1,79–9,24 | 0,001    | 4,5                   | 2,0–10,35  | <0,000   |
| Сумма В-линий $\geq 10$                         | 2,0                  | 1,89–4,67 | 0,049    | 2,4                   | 1,04–5,48  | 0,004    |
| Отсутствие ППД ФВ ЛЖ + сумма В-линий $\geq 10$  | 4,1                  | 1,79–9,24 | 0,001    | 7,45                  | 2,55–21,79 | <0,000   |

### Обсуждение

В выполненном нами исследовании более 1/2 пациентов с первым ИМ при поступлении имели ФВ ЛЖ менее 50%; при этом улучшение ее после успешного ЧКВ отмечалось лишь у 55%. Пациенты с положительной динамикой ФВ ЛЖ и без нее сопоставимы по полу, возрасту, основным факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний, степени поражения коронарного русла. Однако пациенты без динамики ФВ ЛЖ имели более выраженные нарушения структурно-функционального состояния сердца, более высокий уровень тропонина, мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP). Показано, что отсутствие улучшения ФВ ЛЖ по выбранным критериям при выписке связано со значительным повышением риска развития СН (относительный риск – ОР 4,5; 95% доверительный интервал – ДИ 2,0–10,35;  $p < 0,000$ ).

Полученные нами данные согласуются с работами W. Wu и соавт., которые показали 8-кратное снижение смертности от всех причин и 10-кратное снижение сердечно-сосудистой смертности у молодых пациентов с ОИМ с улучшенной ФВ ЛЖ [2]. D. Chew и соавт. продемонстрировали, что у 25% пациентов с ФВ ЛЖ<40% не регистрировалось ее восстановление после ИМ, что связано с 3-кратным увеличением риска смерти [3].

Лишь у 0,9% пациентов при выписке регистрировалось отсутствие ультразвуковых признаков легочного застоя при стресс-УЗИ легких; у 44,8% выявлен тяжелый застой. У 65,7% пациентов зарегистрирован значимый прирост суммы В-линий на нагрузке. Тяжелый легочный застой (сумма В-линий  $\geq 10$  при нагрузке) независимо ассоциирован с более высокой вероятностью госпитализации по поводу СН (ОР 2,4; 95% ДИ 1,04–5,48;  $p = 0,004$ ) за период наблюдения. Эти данные указывают на необходимость поиска дополнительных диагностических критериев застоя у пациентов в ранние сроки ИМ в отсутствие клинических симптомов СН. В проведенных исследованиях представлены результаты проведения стресс-УЗИ легких у пациентов после ИМ и продемонстрирована их прогностическая ценность в отношении развития СН и сердечно-сосудистой смерти [11, 12, 18]. В нашей работе в отличие от указанных клинических исследований оценивается значимость стресс-УЗИ легких в период текущего ОИМ (на 5–6-й день госпитализации). Отсутствие универсальных критериев для выявления группы повышенного риска развития СН в постинфарктном периоде делает актуальным поиск новых методов и их комбинаций.

В нашем исследовании выявлена взаимосвязь тяжелого субклинического легочного застоя у пациентов с отсутствием ППД ФВ ЛЖ с конечно-систолическим объемом (КСО) ЛЖ, объемом левого предсердия, индексированным к площади поверхности тела (ИОЛП), систолическим дав-

лением в легочной артерии (СДЛА), уровнем NT-proBNP. Показано, что совместное применение ППД ФВ ЛЖ и стресс-УЗИ легких у пациентов с первым ОИМ и ЧКВ без СН демонстрирует значимое повышение риска ее развития в постинфарктном периоде: ОР 7,45 (2,55–21,79;  $p < 0,000$ ).

### Заключение

Таким образом сочетанная оценка ППД ФВ ЛЖ и результатов стресс-УЗИ легких при выписке у пациентов с первым ОИМ и успешным ЧКВ без анамнеза СН позволяет выявить группу высокого риска по развитию СН в постинфарктном периоде.

### Ограничения исследования

Результаты исследования ограничены небольшой выборкой в одном клиническом центре и относительно коротким сроком наблюдения. Исследуемая популяция представлена пациентами с классом I по Killip без значительной дисфункции ЛЖ, поэтому наши результаты не могут быть перенесены на пациентов с более тяжелыми клиническими проявлениями.

**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 комитетом по этике Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of People's Friendship University of Russia (RUDN

University). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

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

#### Список сокращений

ДИ – доверительный интервал  
ИМ – инфаркт миокарда  
ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST  
ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST  
КСО – конечно-систолический объем  
ЛЖ – левый желудочек  
ОИМ – острый инфаркт миокарда  
ОР – относительный риск

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

ППД – перипроцедурная динамика  
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии  
СН – сердечная недостаточность  
Т6МХ – тест с 6-минутной ходьбой  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ФВ – фракция выброса  
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство  
NT-proBNP – мозговой натрийуретический гормон

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Jenča D, Melenovský V, Stehlik J, et al. Heart failure after myocardial infarction: incidence and predictors. *ESC Heart Fail.* 2021;8(1):222-37. DOI:10.1002/ehf2.13144
- Wu WY, Biery DW, Singh A, et al. Recovery of Left Ventricular Systolic Function and Clinical Outcomes in Young Adults With Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(22):2804-15. DOI:10.1016/j.jacc.2020.03.074
- Chew DS, Wilton SB, Kavanagh K, et al. Left ventricular ejection fraction reassessment post-myocardial infarction: Current clinical practice and determinants of adverse remodeling. *Am Heart J.* 2018;198:91-6. DOI:10.1016/j.ahj.2017.11.014
- Кобалава Ж.Д., Сафарова А.Ф., Соловьева А.Е., и др. Легочный застой по данным ультразвукового исследования у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности. *Кардиология.* 2019;59(8):5-14 [Kobalava ZD, Safarova AF, Soloveva AE, et al. Pulmonary congestion by lung ultrasound in decompensated heart failure: associations, in-hospital changes, prognostic value. *Kardiologiya.* 2019;59(8):5-14 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2019.8.n534
- Picano E, Scali MC, Ciampi Q, et al. Lung Ultra sound for the Cardiologist. *JACC: Cardiovasc Imag.* 2018;11(11):1692-705. DOI:10.1016/j.jcmg.2018.06.023
- Platz E, Merz AA, Jhund PS, et al. Dynamic changes and prognostic value of pulmonary congestion by lung ultrasound in acute and chronic heart failure: a systematic review: Lung ultrasound in acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(9):1154-63. DOI:10.1002/ehf.839
- Curbelo J, Rodriguez-Cortes P, Aguilera M, et al. Comparison between inferior vena cava ultrasound, lung ultrasound, bioelectric impedance analysis, and natriuretic peptides in chronic heart failure. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(4):705-13. DOI:10.1080/03007995.2018.1519502
- Pellicori P, Shah P, Cuthbert J, et al. Prevalence, pattern and clinical relevance of ultrasound indices of congestion in outpatients with heart failure: Congestion by ultrasound in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(7):904-16. DOI:10.1002/ehf.1383
- Araiza-Garaygordobil D, Baeza-Herrera LA, Gopar-Nieto R, et al. Pulmonary Congestion Assessed by Lung Ultrasound and Cardiovascular Outcomes in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *Front Physiol.* 2022;13:881626. DOI:10.3389/fphys.2022.881626
- He J, Yi S, Zhou Y, et al. B-Lines by Lung Ultrasound Can Predict Worsening Heart Failure in Acute Myocardial Infarction During Hospitalization and Short-Term Follow-Up. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:895133. DOI:10.3389/fcvm.2022.895133
- Мамедов С.В., Тимофеева Т.М., Кабельо Ф.Э., и др. Прогностическое значение В-линий при ультразвуковом исследовании легких после Т6МХ у пациентов с первичным острым инфарктом миокарда. *Вестник постдипломного медицинского образования.* 2021;2:38-43 [Mamedov SV, Timofeeva TM, Kabel'о FE, et al. Prognostic impact of B-lines by lung ultrasound after 6-minute walk test in patients with primary acute myocardial infarction and percutaneous coronary intervention. *Vestnik postdiplomnogo medicinskogo obrazovaniia.* 2021;2:38-43 (in Russian)].
- Ciampi Q, Zagatina A, Cortigiani L, et al; on behalf of the Stress Echo 2020 Study Group of the Italian Society of Echocardiography and Cardiovascular Imaging (SIECVI). Prognostic value of stress echocardiography assessed by the ABCDE protocol. *Eur Heart J.* 2021;42(37):3869-78. DOI:10.1093/eurheartj/ehab493
- Сафарова А.Ф., Кобалава Ж.Д., Мамедов С.В., и др. Клинические ассоциации бессимптомного легочного застоя у пациентов с первичным острым инфарктом миокарда, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. *Клиническая фармакология и терапия.* 2021;30(1):43-50 [Safarova AF, Kobalava ZhD, Mamedov SV, et al. Clinical associations of subclinical pulmonary congestion in patients with primary acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiia.* 2021;30(1):43-50 (in Russian)]. DOI:10.32756/0869-5490-2021-1-43-50
- Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Сарлыков Б.К., и др. Интегральная оценка застоя у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(2):4799 [Kobalava ZhD, Tolkaicheva VV, Sarlykov BK, et al. Integral assessment of congestion in patients with acute decompensated heart failure. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal.* 2022;27(2):4799 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-4799
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation.* 2018;138(20):e618-51. DOI:10.1161/CIR.0000000000000617
- Ramírez Meléndez A, Arias Vázquez PI, Lucatero Lecona I, et al. Correlación entre prueba de marcha de 6 minutos y prueba de esfuerzo máxima en pacientes con diabetes mellitus de tipo II. *Rehabilitación.* 2019;53(1):2-7. DOI:10.1016/j.rh.2018.09.001
- Scali MC, Zagatina A, Ciampi Q, et al. Lung Ultrasound and Pulmonary Congestion During Stress Echocardiography. *JACC: Cardiovasc Imaging.* 2020;13(10):2085-95. DOI:10.1016/j.jcmg.2020.04.020
- Merli E, Ciampi Q, Scali MC, et al. Stress Echo 2020 and 2030 study group of the Italian Society of Echocardiography and Cardiovascular Imaging (SIECVI). Pulmonary Congestion During Exercise Stress Echocardiography in Ischemic and Heart Failure Patients. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2022;15(5):e013558. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.121.013558

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.09.2022



OMNIDOCTOR.RU

# Уровни отдельных циркулирующих микроРНК при гипертрофической кардиомиопатии ассоциированы с эхокардиографическими показателями

М.В. Писклова<sup>✉1,2</sup>, Н.М. Баулина<sup>1</sup>, И.С. Киселев<sup>1</sup>, Д.А. Затейшиков<sup>1,3</sup>, О.О. Фаворова<sup>1,2</sup>, О.С. Чумакова<sup>1,3,4</sup>

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

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

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

<sup>4</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №17» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – самая частая наследственная патология сердца; она характеризуется гипертрофией миокарда левого желудочка (ЛЖ), которую нельзя объяснить гемодинамическими причинами. В основе патогенеза заболевания лежит дисфункция саркомера, однако только у 1/2 больных с фенотипом ГКМП обнаруживаются мутации в генах белков саркомера. Заболеванию присуща как генетическая, так и выраженная клиническая гетерогенность, в связи с чем все больше исследований фокусируется на изучении регуляции экспрессии генов при ГКМП и влияния ее нарушений на клинический фенотип. Один из уровней регуляции экспрессии генов – посттранскрипционный – опосредуется через короткие некодирующие микроРНК, ингибирующие синтез белков. **Цель.** Выявить взаимосвязи между уровнями циркулирующих микроРНК, для которых ранее показана ассоциация с ГКМП, и клиническими параметрами больных с фенотипом ГКМП.

**Материалы и методы.** Проведен поиск взаимосвязи уровней miR-499a-5p, miR-454 и miR-339-5p в плазме крови с клиническими параметрами у 33 больных с ГКМП, обследованных в период с 2019 по 2021 г.

**Результаты.** У 49% больных найдены варианты в ГКМП-ассоциированных генах. Клинических различий между больными с наличием и отсутствием генетических вариантов не наблюдали. Уровень miR-499a-5p коррелировал с фракцией выброса ЛЖ, уровень miR-454 – с параметрами диастолической функции ЛЖ, а miR-339-5p – с размером левого предсердия.

**Заключение.** Уровни отдельных циркулирующих микроРНК у больных с ГКМП коррелируют с эхокардиографическими параметрами.

**Ключевые слова:** гипертрофическая кардиомиопатия, микроРНК, эхокардиография

**Для цитирования:** Писклова М.В., Баулина Н.М., Киселев И.С., Затейшиков Д.А., Фаворова О.О., Чумакова О.С. Уровни отдельных циркулирующих микроРНК при гипертрофической кардиомиопатии ассоциированы с эхокардиографическими показателями. Терапевтический архив. 2023;95(4):302–308. DOI: 10.26442/00403660.2023.04.202162

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

**✉Писклова Мария Владиславовна** – лаборант-исследователь ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», аспирант ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». Тел.: +7(926)346-10-42; e-mail: pisklova\_maria@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7844-3328

**Баулина Наталья Михайловна** – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. функциональной геномики сердечно-сосудистых заболеваний Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0001-8767-2958

**Киселев Иван Сергеевич** – ст. науч. сотр. лаб. функциональной геномики сердечно-сосудистых заболеваний Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0003-3366-4113

**Затейшиков Дмитрий Александрович** – д-р мед. наук, проф., лаб. функциональной геномики сердечно-сосудистых заболеваний Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», зав. каф. терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО ЦГМА. ORCID: 0000-0001-7065-2045

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

**Чумакова Ольга Сергеевна** – канд. мед. наук, лаб. функциональной геномики сердечно-сосудистых заболеваний Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», доц. каф. терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО ЦГМА, врач-кардиолог ГБУЗ «ГКБ №17». ORCID: 0000-0003-2373-1183

**✉Maria V. Pisklova.** E-mail: pisklova\_maria@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7844-3328

**Natalia M. Baulina.** ORCID: 0000-0001-8767-2958

**Ivan S. Kiselev.** ORCID: 0000-0003-3366-4113

**Dmitry A. Zateyshchikov.** ORCID: 0000-0001-7065-2045

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

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

## The levels of certain circulating microRNAs in hypertrophic cardiomyopathy are associated with echocardiographic parameters

Maria V. Pisklova<sup>✉1,2</sup>, Natalia M. Baulina<sup>1</sup>, Ivan S. Kiselev<sup>1</sup>, Dmitry A. Zateyshchikov<sup>1,3</sup>, Olga O. Favorova<sup>1,2</sup>, Olga S. Chumakova<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup>Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>City Clinical Hospital №17, Moscow, Russia

### Abstract

**Background.** Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is the most common inherited heart disease; it is characterized by left ventricular (LV) hypertrophy that cannot be explained by hemodynamic causes. It is believed that sarcomere dysfunction underlies the pathogenesis of this disease, however, only half of patients with the HCM phenotype have mutations in sarcomere-encoding genes. HCM is distinguished by both high genetic and clinical heterogeneity and therefore more studies are seeking to investigate a regulation of gene expression in HCM and how the abnormalities in this process can affect disease phenotype. One of the levels of regulation of gene expression – a post-transcriptional level – is mediated by short non-coding microRNAs that inhibit protein synthesis.

**Aim.** To identify the correlations between levels of circulating microRNAs, previously shown to be associated with HCM, and clinical parameters of HCM patients.

**Materials and methods.** Correlation analysis of miR-499a-5p, miR-454 and miR-339-5p plasma levels and clinical parameters of 33 HCM patients, examined from 2019 to 2021, has been performed.

**Results.** Variants in HCM-associated genes were found in 49% of patients. There were no clinical differences between genotype-positive and genotype-negative patients. miR-499a-5p level correlated with LV ejection fraction, miR-454 level – with LV diastolic function parameters and miR-339-5p level – with left atrium dimension.

**Conclusion.** Levels of certain circulating microRNAs correlate with echocardiographic parameters in HCM patients.

**Keywords:** hypertrophic cardiomyopathy, HCM, microRNA, echocardiography

**For citation:** Pisklova MV, Baulina NM, Kiselev IS, Zateyshchikov DA, Favorova OO, Chumakova OS. The levels of certain circulating microRNAs in hypertrophic cardiomyopathy are associated with echocardiographic parameters. *Terapevticheskie Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(4):302–308. DOI: 10.26442/00403660.2023.04.202162

### Введение

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – наследственная патология сердца с частотой встречаемости в популяции 1:200–1:500, которая ассоциирована с прогрессирующей сердечной недостаточностью (СН) и внезапной сердечной смертью (ВСС) преимущественно у молодых людей [1]. ГКМП характеризуется гипертрофией миокарда левого желудочка (ЛЖ), которая не может быть объяснена повышением пред- или постнагрузки на ЛЖ, как, например, при артериальной гипертензии (АГ) [2].

Первоначальное представление о ГКМП как моногенном заболевании, вызванном исключительно мутациями в генах белков саркомера [3], претерпело значительные изменения в связи с выраженной клинической и генетической гетерогенностью заболевания. На сегодняшний день сформировалось представление о том, что фенотип ГКМП может определяться сложным комплексом межгенных взаимодействий и вовлечением механизмов регуляции экспрессии генов на различных уровнях.

Одним из механизмов регуляции генной экспрессии на посттранскрипционном уровне является воздействие специфических микроРНК – коротких (20–22 п.н.) некодирующих молекул РНК, способных комплементарно связываться со своими мишенями – матричными РНК (мРНК), приводя к их деградации или ингибированию трансляции и тем самым – к снижению количества белка. Изменения в уровнях тех или иных микроРНК обнаружены и при наследственных кардиомиопатиях [4]. МикроРНК присутствуют во всех тканях организма и благодаря способности высвобождаться из клеток обнаруживаются также в различных биологических жидкостях – в плазме крови, цереброспинальной жидкости и моче [5]. Показано, что изменения уровней различных циркулирующих в плазме микроРНК могут отражать патофизиологические процес-

сы, происходящие в сердце [6]. Поскольку молекулам микроРНК в периферической крови свойственна высокая стабильность [6], а сама кровь в отличие от ткани сердца представляет собой доступный биологический материал, отдельные циркулирующие микроРНК могут оказаться перспективными биомаркерами ГКМП.

В нашем предыдущем исследовании с помощью высокопроизводительного секвенирования мы идентифицировали 35 микроРНК плазмы крови, уровни которых изменяются у больных с ГКМП в сравнении со здоровыми добровольцами [7]. Изменение концентраций четырех из этих микроРНК (снижение уровней miR-208b, miR-454, miR-499a-5p и повышение уровня miR-339-5p) наблюдали не только в общей группе больных, но и по отдельности в подгруппах больных с тяжелой обструктивной и легкой формами ГКМП. Настоящая работа направлена на поиск взаимосвязей между уровнями этих ассоциированных с ГКМП, согласно данным [7], микроРНК и клиническими параметрами больных с ГКМП.

### Материалы и методы

В исследование включены 33 больных с ГКМП, прошедших обследование в период с 2019 по 2021 г. ГКМП диагностировали на основании критериев Европейского общества кардиологов от 2014 г. [8]. Индивидов с системными аутоиммунными, вирусными, бактериальными и онкологическими заболеваниями, перенесенным инфарктом миокарда (ИМ), а также с заболеваниями, относящимися к фенотипам ГКМП, в исследование не включали. На момент включения проводили сбор личного и семейного анамнеза, физикальный осмотр, электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ), определение уровней креатинина и N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) в периферической крови. Про-

токол исследования (№8 от 25.10.2019) одобрен Этическим комитетом ГБУЗ «ГКБ №17» г. Москвы и соответствовал Хельсинкской декларации. Все исследуемые дали письменное согласие на участие в исследовании.

Для всех больных в аккредитованных лабораториях проведено таргетное секвенирование основных генов, ассоциированных с ГКМП (*ACTC1*, *ALPK3*, *DES*, *FHL1*, *FHOD3*, *GLA*, *LAMP2*, *MYBPC3*, *MYH7*, *MYL2*, *MYL3*, *PRKAG2*, *PTPN11*, *TNNC1*, *TNNI3*, *TNNT2*, *TPM1*, *TRIM63*, *TTR*) и оценен уровень патогенности выявленных вариантов.

Для определения уровней циркулирующих микроРНК у больных собирали образцы цельной крови, которую центрифугировали при 1000 g 10 мин при комнатной температуре. Плазму, освобожденную от тромбоцитов, получали путем ее двойного центрифугирования при 2500 g 15 мин. МикроРНК выделяли из плазмы с помощью набора miRNeasy Serum/Plasma Kit (Qiagen, Германия). Обратную транскрипцию и последующую количественную полимеразную цепную реакцию в реальном времени (RT-qPCR) проводили с использованием наборов TaqMan microRNA Reverse Transcription Kit и TaqMan miRNA Assays (все ThermoFisher Scientific, США) соответственно. В качестве эндогенного контроля для расчета относительных уровней исследуемых микроРНК использовали микроРНК *C. elegans* cel-miR-39-3p. Уровни микроРНК отображали в виде  $2^{-\Delta Ct}$ , где  $Ct$  – цикл реакции полимеразной цепной реакции, в котором флуоресцентный сигнал превысил фоновый уровень, а  $\Delta Ct$  исследуемой микроРНК =  $Ct$  микроРНК -  $Ct$  cel-miR-39-3p.

Статистический анализ проводили, используя программу GraphPad Prism 6 (GraphPad Software Inc., США). Корреляции уровней микроРНК с данными клинического исследования оценивали с использованием непараметрического критерия Фридмана ( $p < 0,05$ ) для множественных сравнений; степень взаимосвязи переменных характеризовалась величиной коэффициента корреляции ( $r$ ).

## Результаты и обсуждение

### Клиническая характеристика больных с ГКМП

В табл. 1 суммированы результаты клинического обследования включенных в исследование больных с ГКМП. Среди них 67% имели сопутствующую АГ, чем можно объяснить и большую долю больных с фибрилляцией предсердий – ФП (36%) по сравнению с другими исследованиями (12–24%) [9], так как установлено, что АГ повышает риск развития ФП у больных с ГКМП [10]. Частота приема  $\beta$ -адреноблокаторов оказалась ниже, чем в других исследованиях (51% против 74%), а антикоагулянтов – выше (36% против 27%) [11, 12]. По другим клиническим характеристикам наши больные не отличались от больных крупных международных регистров ГКМП [11–13]. Двое (6,1%) пациентов имели выраженную гипертрофию ЛЖ ( $\geq 30$  мм). Больных с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ  $< 50\%$  не выявлено. Типичные для ГКМП изменения на ЭКГ встречались с частотой, сопоставимой с наблюдавшейся в других исследованиях [14, 15]. Больных с нормальной ЭКГ не отмечено.

### Генетический анализ больных с ГКМП

В табл. 2 приведены результаты генетического анализа, выявившего у исследованных больных носительство вариантов основных генов, ассоциированных с ГКМП – патогенных (P), вероятно патогенных (LP) и неопределенного значения (VUS). Как однозначно патогенные классифицированы варианты, выявленные в гене *MYBPC3* у 5 больных и в гене *MYH7* у 4 больных; одна и та же мутация с.3697C>T в гене

*MYBPC3* присутствовала у 3 больных. Еще у 5 больных обнаружены LP варианты в генах *TPM1* (у 2 больных), *MYBPC3*, *TRIM63* и *TNNT2*. Из этих 14 больных, несущих P или LP варианты, у 5 выявлены также VUS в генах *FLNC*, *FHOD3*, *MYBPC3* (у 2 больных) и *TRIM63*. У 2 больных обнаружены только VUS в гене *MYBPC3* или гене *FLNC*. У остальных 17 пациентов вариантов в исследованных генах не обнаружено.

Таким образом, у 16 из 33 больных найден генетический вариант, с большей или меньшей вероятностью ответственный за развитие заболевания. Эти данные согласуются с имеющейся на сегодняшний день обширной статистикой результатов генетических исследований в когортах больных с ГКМП в мире [8, 12, 13]. Как и в других популяциях, среди наших пациентов, имевших положительный результат генетического анализа (P или LP вариант), преобладали носители вариантов в двух генах – *MYBPC3* (36%) и *MYH7* (29%). В нашем исследовании присутствовал один больной (№13) с рецессивной формой ГКМП – компаунд-гетерозигота по гену *TRIM63*, описанный ранее [16]. Сравнение клинических параметров между генотип-положительными (G+) и генотип-отрицательными (G-) больными не выявило значимых различий. При этом носителей VUS относили к группе G+ больных, так как согласно данным регистра SHaRE они характеризуются повышенным риском развития неблагоприятных событий по сравнению с G- больными [13].

**Таблица 1. Клинические характеристики больных с ГКМП (n=33)**

**Table 1. Clinical characteristics of hypertrophic cardiomyopathy (HCM) patients (n=33)**

| Параметр                                              | Значение                |
|-------------------------------------------------------|-------------------------|
| <i>Личный и семейный анамнез</i>                      |                         |
| Число мужчин, абс. (%)                                | 21 (63,6)               |
| Возраст, годы (мин – макс)                            | 52,1 $\pm$ 14,1 (22–76) |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                                | 27,9 $\pm$ 4,5          |
| ИМТ>30 кг/м <sup>2</sup> , абс. (%)                   | 10 (30,3)               |
| Возраст постановки диагноза, годы (мин – макс)        | 46,1 $\pm$ 17,4 (15–72) |
| Семейная ГКМП, абс. (%)                               | 11 (33,3)               |
| ВСС в семье, абс. (%)                                 | 6 (18,2)                |
| 5-летний риск ВСС*>6%, абс. (%)                       | 3 (9,1)                 |
| Одышка >II класса по NYHA, абс. (%)                   | 2 (6,1)                 |
| ФП*, абс. (%)                                         | 12 (36,4)               |
| Неустойчивая желудочковая тахикардия, абс. (%)        | 3 (9,1)                 |
| АГ, абс. (%)                                          | 19 (57,6)               |
| Ишемическая болезнь сердца**, абс. (%)                | 3 (9,1)                 |
| Сахарный диабет, n                                    | 0                       |
| Скорость клубочковой фильтрации <sup>†</sup> , мл/мин | 94,22 $\pm$ 26,05       |
| NT-proBNP, пг/мл (95% ДИ)                             | 581 (475–1411)          |
| NT-proBNP>250 пг/мл, абс. (%)                         | 22 (67)                 |
| <i>Лекарственная терапия</i>                          |                         |
| $\beta$ -Адреноблокаторы, абс. (%)                    | 17 (51,5)               |
| Антикоагулянты, абс. (%)                              | 12 (36,4)               |

**Таблица 1. Клинические характеристики больных с ГКМП (n=33) (Окончание)****Table 1. Clinical characteristics of hypertrophic cardiomyopathy (HCM) patients (n=33) (End)**

| Показатели эхокардиографического исследования сердца                      |             |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Максимальная толщина стенки ЛЖ, мм                                        | 21,11±4,49  |
| Диаметр ЛП, мм                                                            | 45,8±6,4    |
| Индекс систолического объема ЛП, мл/м <sup>2</sup>                        | 44,4±10,9   |
| Индекс конечно-диастолического объема ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>               | 45,83±11,95 |
| Индекс конечно-систолического объема ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>                | 15,2±6,6    |
| ФВ ЛЖ, %                                                                  | 69±7        |
| ФВ≤60%, абс. (%)                                                          | 5 (15,2)    |
| Отношение E/e'                                                            | 11,3±5,5    |
| Максимальный градиент давления в выводящем отделе ЛЖ, мм рт. ст. (95% ДИ) | 14,0 (7–57) |
| Градиент давления в выводящем отделе ЛЖ>30 мм рт. ст., абс. (%)           | 12 (36,4)   |
| Верхушечная форма ГКМП, абс. (%)                                          | 5 (15,2)    |
| Показатели электрокардиографического исследования сердца                  |             |
| Патологические зубцы Q, абс. (%)                                          | 7 (21,2)    |
| Инверсии зубца T <sup>*</sup> , абс. (%)                                  | 25 (75,8)   |
| Индекс Соколова–Лайона, мм                                                | 33,42±12,89 |

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, NYHA – New York Heart Association, ДИ – доверительный интервал; \*риск ВСС, рассчитанный по шкале HCM Risk-SCD; \*любая форма; \*\*значимый коронарный атеросклероз; ^показатель функции почек, рассчитанный по формуле Кокрофта–Голта; \*инверсии глубиной ≥1 мм как минимум в 2 смежных отведениях за исключением V1 и aVR.

### Анализ взаимосвязи уровней циркулирующих микроРНК с клиническими параметрами больных с ГКМП

Определяли уровни циркулирующих микроРНК miR-208b, miR-454, miR-499a-5p и miR-339-5p, ассоциированных, по данным [7], с ГКМП. У большинства больных miR-208b не детектировалась, поэтому она исключена из дальнейшего анализа.

Проведен корреляционный анализ уровней miR-454, miR-499a-5p и miR-339-5p с лабораторными параметрами, показателями ЭхоКГ и ЭКГ и данными личного и семейного анамнеза, отражающими тяжесть течения ГКМП (табл. 3). Видно, что уровень miR-499a-5p коррелирует с ФВ ЛЖ ( $r=0,36$ ,  $p=0,04$ ); miR-454 – с пиковой скоростью раннего диастолического движения митрального кольца –  $e'$  ( $r=0,37$ ,  $p=0,04$ ) и с отношением пиковых скоростей раннего трансмитрального кровотока и раннего диастолического движения митрального кольца –  $E/e'$  ( $r=-0,4$ ,  $p=0,03$ ); miR-339-5p – с диаметром левого предсердия – ЛП ( $r=0,42$ ,  $p=0,02$ ). Других корреляций не наблюдали.

Так, miR-499, уровень которой в плазме, по нашим данным, положительно коррелирует с ФВ ЛЖ, экспрессируется преимущественно в сердечной мышце [17]. ФВ ЛЖ – основной параметр, отражающий систолическую функцию ЛЖ, которая остается сохраненной или повышена (гиперконтрактильность ЛЖ) у подавляющего числа больных с

**Таблица 2. Генетические варианты, выявленные у больных с ГКМП при таргетном секвенировании основных генов, ассоциированных с ГКМП****Table 2. Genetic variants identified in HCM patients by targeted sequencing of major genes associated with HCM**

| Пациент | Вариант гена        |                          |                                |
|---------|---------------------|--------------------------|--------------------------------|
|         | патогенный (P)      | вероятно патогенный (LP) | неопределенного значения (VUS) |
| 1       | MYBPC3 c.3697C>T    | –                        | –                              |
| 2       | MYBPC3 c.3697C>T    | –                        | –                              |
| 3       | MYBPC3 c.3697C>T    | –                        | –                              |
| 4       | MYBPC3 c.3794A>T    | –                        | –                              |
|         | MYBPC3 c.3796T>C    | –                        | –                              |
| 5       | MYBPC3 c.743_746del | –                        | FLNC c.4413A>T                 |
| 6       | MYH7 c.632C>T       | –                        | –                              |
| 7       | MYH7 c.746G>A       | –                        | –                              |
| 8       | MYH7 c.5134C>T      | –                        | –                              |
| 9       | MYH7 c.2156G>A      | –                        | FHOD3 c.1229C>A                |
| 10      | –                   | MYBPC3 c.966G>A          | –                              |
| 11      | –                   | TPM1 c.74C>T             | MYBPC3 c.932C>T                |
| 12      | –                   | TPM1 c.74C>T             | MYBPC3 c.932C>T                |
| 13      | –                   | TRIM63 c.739C>T          | TRIM63 c.224G>A                |
| 14      | –                   | TNNT2 c.832C>T           | –                              |
| 15      | –                   | –                        | MYBPC3 c.624G>C                |
| 16      | –                   | –                        | FLNC c.2635C>T                 |

ГКМП вне зависимости от тяжести клинических проявлений болезни [8], что подтвердилось в настоящем исследовании (см. табл. 1). В недавней работе [18] показана взаимосвязь miR-499 в ткани сердца с ФВ ЛЖ, однако в отличие от нашей работы корреляция являлась отрицательной. Таким образом, функциональное значение обнаруженной ассоциации miR-499-5p с ФВ ЛЖ еще предстоит выяснить, однако можно предположить, что изменение уровня miR-499 коррелирует с гиперконтрактильностью ЛЖ.

Мы также наблюдали отрицательную корреляцию уровня miR-454 в плазме крови с отношением  $E/e'$  и по-

**Таблица 3. Результаты оценки корреляции уровней циркулирующих микроРНК и клинических показателей у больных с ГКМП**

**Table 3. Results of correlation analysis of circulating microRNA levels and clinical characteristics in HCM patients**

| Показатель                                                      | miR-499a-5p                    | miR-454                         | miR-339-5p                     |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| <i>Личный и семейный анализ</i>                                 |                                |                                 |                                |
| ИМТ                                                             | r=0,17<br>p=0,34               | r=0,23<br>p=0,2                 | r=0,34<br>p=0,05               |
| Возраст постановки диагноза                                     | r=-0,03<br>p=0,88              | r=-0,09<br>p=0,61               | r=-0,19<br>p=0,30              |
| 5-летний риск ВСС                                               | r=0,20<br>p=0,28               | r=0,08<br>p=0,65                | r=0,07<br>p=0,72               |
| <i>Лабораторные показатели</i>                                  |                                |                                 |                                |
| NT-proBNP                                                       | r=0,09<br>p=0,62               | r=-0,09<br>p=0,63               | r=-0,08<br>p=0,68              |
| <i>Показатели эхокардиографического исследования сердца</i>     |                                |                                 |                                |
| Максимальная толщина стенки ЛЖ                                  | r=-0,35<br>p=0,85              | r=0,09<br>p=0,62                | r=-0,18<br>p=0,32              |
| Индекс конечно-диастолического объема                           | r=0,18<br>p=0,309              | r=0,06<br>p=0,76                | r=0,07<br>p=0,72               |
| Конечно-систолический объем ЛЖ                                  | r=-0,05<br>p=0,78              | r=-0,05<br>p=0,79               | r=-0,10<br>p=0,58              |
| Диаметр ЛП                                                      | r=0,29<br>p=0,10               | r=-0,11<br>p=0,54               | <b>r=0,42</b><br><b>p=0,01</b> |
| Индекс конечно-систолического объема ЛП                         | r=0,18<br>p=0,32               | r=0,05<br>p=0,77                | r=0,19<br>p=0,30               |
| Максимальный градиент давления                                  | r=0,255<br>p=0,15              | r=0,02<br>p=0,91                | r=-0,25<br>p=0,15              |
| ФВ ЛЖ                                                           | <b>r=0,36</b><br><b>p=0,04</b> | r=0,22<br>p=0,23                | r=0,12<br>p=0,51               |
| e'                                                              | r=-0,14<br>p=0,46              | <b>r=0,37</b><br><b>p=0,04</b>  | r=0,19<br>p=0,29               |
| Отношение E/e'                                                  | r=0,04<br>p=0,83               | <b>r=-0,40</b><br><b>p=0,03</b> | r=0,04<br>p=0,85               |
| <i>Показатели электрокардиографического исследования сердца</i> |                                |                                 |                                |
| Инверсия зубца T                                                | r=0,17<br>p=0,34               | r=0,03<br>p=0,87                | r=-0,01<br>p=0,98              |
| Индекс Соколова-Лайона                                          | r=0,09<br>p=0,60               | r=0,17<br>p=0,35                | r=0,05<br>p=0,77               |

Примечание: r – коэффициент корреляции, значимые корреляции выделены жирным шрифтом.

ложительную корреляцию – с изолированным показателем  $E/e'$  – один из наиболее объективных показателей ЭхоКГ, отражающих состояние диастолической функции ЛЖ [19], нарушение которой регистрируется у подавляющего большинства больных с ГКМП [8]. Исследования о связи miR-454 с сердечно-сосудистыми заболеваниями малочисленны. Так, отмечали снижение уровня miR-454 при диастолической дисфункции ЛЖ [20], а также у больных с острой СН, развившейся на фоне ИМ, по сравнению со здоровыми добровольцами [21]. В этой же работе авторы на культуре кардиомиоцитов показали, что miR-454 через NEDD4-2/TrkA активирует аденилатциклазный сигнальный путь, тем самым защищая кардиомиоциты от апоптоза и уменьшая поражение миокарда при СН, развившейся на фоне ИМ, по сравнению со здоровыми добровольцами. Впервые обнаруженная нами отрицательная корреляция уровня miR-454 с показателем  $E/e'$  может отражать ухудшение или улучшение диастолической функции ЛЖ, что делает эту микроРНК кандидатом на роль нового оценочного маркера диастолической функции ЛЖ у больных с ГКМП.

Нами обнаружена также положительная корреляция miR-339-5p с диаметром ЛП. Предыдущие исследования показали, что экспрессия miR-339-5p в ЛЖ повышается в период ишемии миокарда у человека [22]. В культуре неонатальных кардиомиоцитов крыс повышение экспрессии miR-339-5p способствовало развитию гипертрофии кардиомиоцитов и повышению концентрации маркеров гипертрофии [23]. На модели ишемической болезни сердца крыс [24] показано, что повышенная экспрессия miR-339-5p вызывает окислительный стресс, причем опосредованно через SIRT2, а нокдаун miR-339-5p связан с повышенной экспрессией генов, вовлеченных в защитную реакцию на стресс [25]. Полученная нами корреляция уровня данной микроРНК с диаметром ЛП может отражать патологические процессы, такие как гипертрофию кардиомиоцитов и окислительный стресс, происходящие в ЛП при ГКМП, однако эта гипотеза требует дальнейшего изучения.

Согласно данным **табл. 2** у 1/2 исследуемых больных найдены генетические варианты, с большей или меньшей вероятностью ответственные за развитие ГКМП. Ранее мы показали, что уровни циркулирующей miR-499a-5p выше у больных с ГКМП – носителей патогенных (P/LP) вариантов гена *MYH7*, чем у носителей вариантов гена *MYBPC3* и у здоровых контролей [7]. В связи с этим мы предположили, что выявленные у исследуемых в настоящей работе больных P и LP варианты в гене *MYH7* могут оказывать влияние и на ФВ ЛЖ, коррелированную с уровнем miR-499a-5p (**см. табл. 3**). Однако сравнение ФВ ЛЖ между носителями мутаций в гене *MYH7* и остальными больными различий не показало.

## Заключение

Корреляция уровня циркулирующей miR-499-5p с ФВ ЛЖ при ГКМП является еще одним аргументом, свидетельствующим в дополнение к описанным ранее в литературе данным о вовлечении этой микроРНК в регуляцию различных патологических процессов при ГКМП, однако природа выявленной взаимосвязи остается неизвестной. Уровень циркулирующей miR-454 может рассматриваться как новый биомаркер диастолической дисфункции ЛЖ при ГКМП, а уровень miR-339-5p – как маркер патологического ремоделирования ЛП. Требуется подтверждение этих выводов на больших выборках больных.

**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.

**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.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ГБУЗ «ГКБ №17» г. Москвы (протокол №8 от 25.10.2019). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of City Clinical Hospital №17, Moscow, Russia (Protocol №8 25.10.2019). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

**Источник финансирования.** Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант №20-15-00353).

**Funding source.** The study was carried out with the financial support of the Russian Scientific Foundation (grant 20-15-00353).

## Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия  
ВСС – внезапная сердечная смерть  
ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия  
ИМ – инфаркт миокарда  
ЛЖ – левый желудочек  
ЛП – левое предсердие  
СН – сердечная недостаточность

ФВ – фракция выброса  
ФП – фибрилляция предсердий  
ЭКГ – электрокардиография  
ЭхоКГ – эхокардиография  
NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пропептида

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, et al. Diagnosis and Evaluation of Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(4):372-89. DOI:10.1016/j.jacc.2021.12.002
- Габрусенко С.А., Гудкова А.Я., Козиолова Н.А., и др. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации. 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(5):4541 [Gabrusenko SA, Gudkova AY, Koziovalova NA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Hypertrophic cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):4541 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4541
- Seidman CE, Seidman J, Robbins J, Watkins H. Identifying Sarcomere Gene Mutations in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Res*. 2011;108(6):743-50. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.110.223834
- Chiti E, Di Paolo M, Turillazzi E, Rocchi A. MicroRNAs in Hypertrophic, Arrhythmogenic and Dilated Cardiomyopathy. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(9):1720. DOI:10.3390/diagnostics11091720
- Cui C, Cui Q. The relationship of human tissue microRNAs with those from body fluids. *Sci Rep*. 2020;10(1):5644. DOI:10.1038/s41598-020-62534-6
- Zhou SS, Jin JP, Wang JQ, et al. miRNAs in cardiovascular diseases: potential biomarkers, therapeutic targets and challenges. *Acta Pharmacol Sin*. 2018;39(7):1073-84. DOI:10.1038/aps.2018.30
- Baulina N, Pisklova M, Kiselev I, et al. Circulating miR-499a-5p Is a Potential Biomarker of MYH7-Associated Hypertrophic Cardiomyopathy. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):3791. DOI:10.3390/ijms23073791
- Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733-79. DOI:10.1093/eurheartj/ehu284
- Dragasis S, Vlachos K, Kariki O, et al. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy – A contemporary mini-review. *Hellenic J Cardiol*. 2022;67:66-72. DOI:10.1016/j.hjc.2022.05.002
- Guttmann OP, Pavlou M, O'Mahony C, et al. Predictors of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2017;103(9):672-8. DOI:10.1136/heartjnl-2016-309672
- Neubauer S, Kolm P, Ho CY, et al. Distinct Subgroups in Hypertrophic Cardiomyopathy in the NHLBI HCM Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(19):2333-45. DOI:10.1016/j.jacc.2019.08.1057
- Cardim N, Brito D, Rocha Lopes L, et al. The Portuguese Registry of Hypertrophic Cardiomyopathy: Overall results. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2018;37(1):1-10. DOI:10.1016/j.repc.2017.08.005
- Ho CY, Day SM, Ashley EA, et al. Genotype and Lifetime Burden of Disease in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2018;138(14):1387-98. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033200
- Biagini E, Pazzi C, Olivetto I, et al. Usefulness of Electrocardiographic Patterns at Presentation to Predict Long-term Risk of Cardiac Death in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2016;118(3):432-9. DOI:10.1016/j.amjcard.2016.05.023
- Dumont CA, Monserrat L, Soler R, et al. Interpretation of electrocardiographic abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy with cardiac magnetic resonance. *Eur Heart J*. 2006;27(14):1725-31. DOI:10.1093/eurheartj/ehl101
- Andreeva S, Chumakova O, Karelkina E, et al. Case Report: Two New Cases of Autosomal-Recessive Hypertrophic Cardiomyopathy Associated With TRIM63-Compound Heterozygous Variant. *Frontiers in Genetics*. 2022;13. Available at: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fgene.2022.743472>. Accessed: 07.05.2022.
- Bell ML, Buoli M, Leinwand LA. Uncoupling of Expression of an Intronic MicroRNA and Its Myosin Host Gene by Exon Skipping. *Mol Cell Biol*. 2010;30(8):1937-45. DOI:10.1128/MCB.01370-09
- Zhang C, Zhang H, Zhao L, et al. Differential Expression of microRNAs in Hypertrophied Myocardium and Their Relationship to Late Gadolinium Enhancement, Left Ventricular Hypertrophy and Remodeling in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Diagnostics*. 2022;12(8):1978. DOI:10.3390/diagnostics12081978



19. Smiseth OA, Morris DA, Cardim N, et al. Multimodality imaging in patients with heart failure and preserved ejection fraction: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022;23(2):e34-61. DOI:10.1093/ehjci/jeab154
20. Nair N, Kumar S, Gongora E, Gupta S. Circulating miRNA as novel markers for diastolic dysfunction. *Mol Cell Biochem*. 2013;376(1):33-40. DOI:10.1007/s11010-012-1546-x
21. Wang Y, Pan W, Bai X, et al. microRNA-454-mediated NEDD4-2/TrkA/cAMP axis in heart failure: Mechanisms and cardioprotective implications. *J Cell Mol Med*. 2021;25(11):5082-98. DOI:10.1111/jcmm.16491
22. Saddic LA, Chang TW, Sigurdsson MI, et al. Integrated microRNA and mRNA responses to acute human left ventricular ischemia. *Physiol Genomics*. 2015;47(10):455-62. DOI:10.1152/physiolgenomics.00049.2015
23. Bi X, Zhang Y, Yu Y, et al. MiRNA-339-5p promotes isoproterenol-induced cardiomyocyte hypertrophy by targeting VCP to activate the mTOR signaling. *Cell Biol Int*. 2022;46(2):288-99. DOI:10.1002/cbin.11731
24. Shi L, Zhang Y, Zhang J, et al. MiR-339 is a potential biomarker of coronary heart disease to aggravate oxidative stress through Nrf2/FOXO3 targeting Sirt2. *Ann Palliat Med*. 2021;10(3):2596609. DOI:10.21037/apm-20-603
25. Gartz M, Beatka M, Prom MJ, et al. Cardiomyocyte-produced miR-339-5p mediates pathology in Duchenne muscular dystrophy cardiomyopathy. *Hum Mol Genet*. 2021;30(23):2347-61. DOI:10.1093/hmg/ddab199

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.09.2022



OMNIDOCTOR.RU

# Сахарный диабет 2-го типа и ишемическая болезнь сердца: особенности перфузионной объемной компьютерной томографии сердца в фармакологической пробе с аденозинтрифосфатом

Г.Н. Соболева<sup>✉1</sup>, А.А. Минасян<sup>1</sup>, С.А. Гаман<sup>1</sup>, А.Н. Рогоза<sup>1</sup>, Л.П. Молина<sup>2</sup>, Т.В. Соболева<sup>3</sup>, М.А. Шария<sup>1,3</sup>, С.К. Терновой<sup>1,3</sup>, Ю.А. Карпов<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ГБУЗ «Эндокринологический диспансер» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Изучить перфузию миокарда у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и без такового методом объемной компьютерной томографии сердца (ОбКТ) с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом (АТФ). **Материалы и методы.** В исследование включены 93 пациента, из них у 18 – ИБС в сочетании с СД и у 50 – ИБС без СД. Всем пациентам проводился один из нагрузочных тестов, ОбКТ сердца с пробой АТФ, инвазивная коронароангиография или КТ-коронароангиография. Перфузию миокарда левого желудочка (ЛЖ) оценивали на предмет наличия зон гипоперфузии и вычислением полуколичественных показателей: ослабления плотности миокарда ЛЖ, индекса перфузии миокарда ЛЖ, коэффициента трансмуральной перфузии и предложенного нами нового показателя – резерва миокардиальной перфузии (РМП).

**Результаты.** Значение индекса РМП в зонах гипоперфузии у пациентов с ИБС и СД составило 0,64 [0,62–0,66], у пациентов с ИБС без СД – 0,65 [0,63–0,66];  $p=0,4$ ; значение коэффициента трансмуральной перфузии в зонах нарушения перфузии миокарда ЛЖ у пациентов с ИБС и СД составило 0,81 [0,80–0,86] против 0,83 [0,80–0,85] у пациентов с ИБС без СД ( $p=0,6$ ). Обращает на себя внимание большее количество сегментов гипоперфузии у пациентов с ИБС и СД (33,3%) по сравнению с обследованными с ИБС без СД (14%;  $p=0,029$ ). Индекс РМП в зонах гипоперфузии у пациентов с ИБС с интактными коронарными артериями (КА) и СД составил 0,56 [0,54–0,60], у пациентов с ИБС с интактными КА без СД – 0,55 [0,54–0,62];  $p=0,2$ .

**Заключение.** У больных с ИБС и СД 2-го типа по данным ОбКТ с пробой АТФ выявляется большее количество очагов гипоперфузии независимо от степени изменения коронарных артерий по сравнению с больными с ИБС без СД, что может обуславливаться проявлением микроангиопатии в миокарде. Идентичность параметров РМП в зонах гипоперфузии, связанных с гемодинамическим стенозом КА, а также при неизмененных КА указывает на ишемический генез указанных зон.

**Ключевые слова:** объемная компьютерная томография сердца, аденозинтрифосфат натрия, перфузия миокарда левого желудочка, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа

**Для цитирования:** Соболева Г.Н., Минасян А.А., Гаман С.А., Рогоза А.Н., Молина Л.П., Соболева Т.В., Шария М.А., Терновой С.К., Карпов Ю.А. Сахарный диабет 2-го типа и ишемическая болезнь сердца: особенности перфузионной объемной компьютерной томографии сердца в фармакологической пробе с аденозинтрифосфатом. Терапевтический архив. 2023;95(4):309–315. DOI: 10.26442/00403660.2023.04.202158

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>**Соболева Галина Николаевна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. ангиологии Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.А. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». Тел.: +7(916)151-09-44; e-mail: soboleva\_galina@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-6484-5884

**Минасян Аревик Арменовна** – аспирант отд. ангиологии Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.А. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0002-9695-0881

**Гаман Светлана Анатольевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. томографии диагностики Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.А. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0002-2165-3911

**Рогоза Анатолий Николаевич** – д-р биол. наук, проф., и. о. рук. отд. новых методов диагностики Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.А. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0002-0543-3089

**Молина Людмила Петровна** – канд. мед. наук, врач-кардиолог ГБУЗ «Эндокринологический диспансер». ORCID: 0000-0001-5658-3522

**Соболева Татьяна Владимировна** – студентка лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-4509-1068

<sup>✉</sup>**Galina N. Soboleva.** E-mail: soboleva\_galina@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-6484-5884

**Arevik A. Minasyan.** ORCID: 0000-0002-9695-0881

**Svetlana A. Gaman.** ORCID: 0000-0002-2165-3911

**Anatoly N. Rogoz.** ORCID: 0000-0002-0543-3089

**Liudmila P. Molina.** ORCID: 0000-0001-5658-3522

**Tatiana V. Soboleva.** ORCID: 0000-0003-4509-1068

## Type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: features of perfusion volume computed tomography of the heart in a pharmacological test with adenosine triphosphate

Galina N. Soboleva<sup>✉1</sup>, Arevik A. Minasyan<sup>1</sup>, Svetlana A. Gaman<sup>1</sup>, Anatoly N. Rogoza<sup>1</sup>, Liudmila P. Molina<sup>2</sup>, Tatiana V. Soboleva<sup>3</sup>, Merab A. Shariya<sup>1,3</sup>, Sergey K. Ternovoy<sup>1,3</sup>, Yuri A. Karpov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Endocrinological Dispensary, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

### Abstract

**Aim.** To study myocardial perfusion in patients with coronary artery disease (CAD) with and without type 2 diabetes mellitus (DM) using volumetric computed tomography (VCT) of the heart with a pharmacological test with adenosine triphosphate (ATP).

**Materials and methods.** The study included 93 patients, of which 18 had CAD with DM, and 50 had CAD without DM. All patients underwent one of the stress tests, cardiac VCT with ATP test, invasive coronary angiography, or CT coronary angiography. Left ventricle (LV) myocardial perfusion was evaluated for hypoperfusion zones and the calculation of semi-quantitative indices: decrease of LV myocardial density, LV myocardial perfusion index, transmural perfusion coefficient, and our proposed new indicator – myocardial perfusion reserve (MPR).

**Results.** The MPR index value in the hypoperfusion zones in patients with CAD and DM was 0.64 [0.62–0.66], in patients with CAD without diabetes 0.65 [0.63–0.66];  $p=0.4$ ; the value of the transmural perfusion coefficient in the areas of abnormal LV myocardial perfusion in patients with CAD and DM was 0.81 [0.80–0.86] versus 0.83 [0.80–0.85] in patients with CAD without DM ( $p=0.6$ ). More hypoperfusion segments were observed in patients with CAD and DM (33.3%) compared to those without DM (14%;  $p=0.029$ ). The MPR index in the hypoperfusion zones in patients with CAD with intact coronary arteries (CA) and DM was 0.56 [0.54–0.60] versus 0.55 [0.54–0.62] in patients with CAD with intact CA without DM;  $p=0.2$ .

**Conclusion.** In patients with CAD and type 2 DM, according to the VCT with ATP test, more foci hypoperfusion areas were detected, regardless of the severity of coronary artery involvement, compared with patients with CAD without DM, which may be due to the microangiopathy in the myocardium. The similarity of the MPR parameters in the hypoperfusion zones associated with hemodynamic stenosis of the CA and with intact CAs indicates the ischemic genesis of these zones.

**Keywords:** volume computed tomography of the heart, sodium adenosine triphosphate, left ventricular myocardial perfusion, coronary heart disease, type 2 diabetes mellitus

**For citation:** Soboleva GN, Minasyan AA, Gaman SA, Rogoza AN, Molina LP, Soboleva TV, Shariya MA, Ternovoy SK, Karpov YuA. Type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: features of perfusion volume computed tomography of the heart in a pharmacological test with adenosine triphosphate. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2023;95(4):309–315. DOI: 10.26442/00403660.2023.04.202158

### Введение

Современные клинические рекомендации Российского кардиологического общества по стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) и рекомендации Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома особое внимание уделяют методам неинвазивной оценки перфузии миокарда левого желудочка (ЛЖ) [1, 2]. Динамичное развитие и совершенствование в настоящее время мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), развитие перфузионной томографии с высокой разрешающей способностью побуждают к поиску новых методов верификации ИБС визуализацией перфузии миокарда ЛЖ с применением МСКТ [3, 4].

Дополнение метода МСКТ-ангиографии коронарных артерий (КА) оценкой перфузии миокарда ЛЖ позволяет получить наиболее объективную картину с анализом зон нарушения перфузии миокарда ЛЖ и сопоставлением вы-

явленных зон нарушенной перфузии с изменениями в соответствующей КА. Одномоментная оценка состояния КА и нарушений перфузии миокарда ЛЖ может потенциально заменить комплекс многоступенчатого обследования больных с подозрением на ИБС.

В клинической практике получают распространение фармакологические нагрузочные тесты с агонистами аденозиновых рецепторов – аденозином, натрия аденозинтрифосфатом (АТФ), регаденосоном [5, 6], которые вследствие эффекта коронарной вазодилатации позволяют проводить оценку нарушений перфузии миокарда ЛЖ, обусловленных как атеросклеротическими поражениями КА, так и необструктивными изменениями вследствие нарушения тонуса сосудов микроциркуляторного русла.

Учитывая особенности нарушения кровоснабжения миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) как в результате развития обструктивных атеросклероти-

**Шария Мераб Арчилович** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. томографии Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», проф. каф. лучевой диагностики ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-0370-5204

**Терновое Сергей Константинович** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд. томографии Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», зав. каф. лучевой диагностики ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-4374-1063

**Карпов Юрий Александрович** – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд. ангиологии Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0003-1480-0458

**Merab A. Shariya.** ORCID: 0000-0002-0370-5204

**Sergey K. Ternovoy.** ORCID: 0000-0003-4374-1063

**Yuri A. Karpov.** ORCID: 0000-0003-1480-0458

ческих изменений КА, так и вследствие изменения микроциркуляции, мы сочли целесообразным сравнить перфузию миокарда у больных с ИБС в сочетании с СД 2 и без такового методом объемной компьютерной томографии (ОбКТ) сердца с фармакологической пробой с АТФ.

### Материалы и методы

Настоящее исследование выполнено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». Исследование проводилось после подписания пациентами информированного добровольного согласия.

**Критерии включения в исследование:** наличие подписанного информированного согласия, возраст обследуемых старше 18 лет, клиническая симптоматика, требующая подтверждения диагноза ИБС (типичная стенокардия напряжения, атипичная для стенокардии боль в грудной клетке, эквиваленты стенокардии напряжения – одышка при физических нагрузках).

**Критерии не включения:** отказ от проведения исследования, нарушения ритма и проводимости сердца, острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака за 3 мес до включения в исследование; сердечная недостаточность II–IV функционального класса по классификации NYHA; стеноз ствола левой КА более 50%; бронхиальная астма; наличие абсолютных или относительных противопоказаний к введению неионного йодсодержащего рентгеноконтрастного препарата: снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕР1 менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, аллергические реакции, гипертиреоз, беременность.

Всем включенным в исследование пациентам в соответствии с принятым алгоритмом проводилось стандартное обследование, включающее оценку лабораторных показателей (общий анализ крови, биохимический анализ крови с оценкой показателей липидного профиля, показатели системы гемостаза), электрокардиографию (ЭКГ) в 12 отведениях, трансторакальную эхокардиографию, суточное мониторирование электрокардиограммы, а также один из неинвазивных методов, позволяющих верифицировать ишемию миокарда ЛЖ (ЭКГ-тесты с физической нагрузкой – велоэргометрия, или тредмил-тест, или стресс-эхокардиография с физической нагрузкой). Всем пациентам выполнена ОбКТ сердца с фармакологической пробой с АТФ (включающая КТ-ангиографию КА) согласно разработанному протоколу, безопасность и эффективность которого в диагностике ИБС нами ранее оценена [7]. Исследование осуществлялось на компьютерном томографе нового поколения Aquilion One (Canon Medical Systems, Япония) с 320 рядами широких детекторов и применением математических технологий получения 640 срезов с минимальной толщиной среза 0,5 мм. С помощью данного компьютерного томографа возможно объемное (неспиральное) сканирование 16 см по оси Z за один оборот (на 360°) блока трубки и детекторов, сбор и сохранение данных по всем направлениям. Описанная система позволяет захватывать всю область сердца за один сердечный цикл без движения стола, что ведет к уменьшению артефактов движения, связанных с изменением сердечного ритма, пульсацией магистральных сосудов и дыхательными движениями во время сбора данных, позволяя

значительно сократить время исследования и, следовательно, снизить уровень лучевой нагрузки на пациента. Данный томограф обладает высокой разрешающей способностью за счет одномоментного охвата миокарда ЛЖ за один сердечный цикл и обладает широкими диагностическими возможностями – проведение КТ-ангиографии КА и статической КТ-перфузии миокарда ЛЖ. В случае выявления по данным КТ-ангиографии неизмененных КА дальнейшая инвазивная коронароангиография (КАГ) не проводилась. При наличии по данным КТ-ангиографии стенозов как минимум одной КА более 50% и выявлении признаков ишемии миокарда ЛЖ по результатам одного из нагрузочных тестов пациенты направлялись на инвазивную КАГ с дальнейшим решением вопроса о реваскуляризации. Диагноз СД 2 устанавливался эндокринологом в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения [8].

Обработка результатов исследования проводилась с помощью специального программного пакета Vitrea Advanced на рабочей станции Vitrea Workstation. Выполняли трехмерные и мультипланарные реконструкции для визуализации КА. Проводили оценку серий томографических срезов, полученных во время ОбКТ сердца в фазу покоя и при фармакологической пробе с АТФ. Перфузию миокарда ЛЖ оценивали, сравнивая изображения, полученные в фазу покоя и стресса, визуально на предмет наличия или отсутствия локальной гипоперфузии и путем вычисления полуколичественных показателей перфузии: ослабления плотности миокарда ЛЖ, индекса перфузии миокарда ЛЖ, коэффициента трансмуральной перфузии (КТП) и предложенного нами нового показателя – резерва миокардиальной перфузии (РМП)\*.

На **рис. 1** приведен пример качественного (визуального) и полуколичественного (по показателю КТП) выявления дефектов перфузии миокарда ЛЖ в ответ на введение АТФ при ОбКТ сердца.

При снижении индекса РМП менее 0,7 как минимум в одном сегменте миокарда ЛЖ делали вывод о дефекте перфузии миокарда ЛЖ в этой зоне. Наличие дефекта перфузии миокарда ЛЖ, определяемое визуально, его анатомическое расположение, а также полуколичественные параметры перфузии миокарда ЛЖ (КТП, РМП) сопоставляли с признаками ишемии миокарда ЛЖ по результатам комплексного обследования, включающего нагрузочные тесты (велоэргометрия, или тредмил-тест, или стресс-эхокардиография), и результатами инвазивной КАГ, КТ-КАГ.

### Результаты

С декабря 2016 по май 2021 г. в исследование включены 93 пациента, из них по результатам комплексного обследования у 18 пациентов установлен диагноз ИБС в сочетании с СД 2 и у 50 пациентов – ИБС без СД 2. Клиническая характеристика пациентов приведена в **табл. 1**.

Мы сопоставили результаты ОбКТ сердца с пробой с АТФ у больных с ИБС в сочетании с СД 2 ( $n=18$ ) и ИБС без СД 2 ( $n=50$ ). Не выявлено статистически значимых отличий полуколичественных параметров оценки перфузии миокарда ЛЖ, вычисленных вручную (индекс РМП) или автоматически (КТП), в зонах миокарда ЛЖ, расцененных как нарушение перфузии: значение индекса РМП в зонах гипоперфузии у пациентов с ИБС и СД 2 составило 0,64 [0,62–0,66], у пациентов с ИБС без СД 2 – 0,65 [0,63–0,66];  $p=0,4$ ; значение КТП в зонах нарушения перфузии миокар-

\*Соболева Г.Н., Таман С.А., Шария М.А., и др. Патент РФ №2729030 «Способ диагностики ишемии миокарда методом объемной компьютерной томографии в сочетании с фармакологической пробой аденозинтрифосфатом». Режим доступа: <https://patents.google.com/patent/RU2729030C1/ru>. Ссылка активна на 30.11.2022.

**Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов с ИБС в сочетании с СД 2 и с ИБС без СД 2**Table 1.** Clinical presentation of patients with coronary artery disease with type 2 diabetes mellitus and with coronary artery disease without type 2 diabetes mellitus

| Характеристика                                                                     | Группы пациентов              |                                 | Уровень значимости <i>p</i> |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
|                                                                                    | ИБС и СД 2<br>( <i>n</i> =18) | ИБС без СД 2<br>( <i>n</i> =50) |                             |
| Пол, абс. (%)                                                                      |                               |                                 | –                           |
| Женский                                                                            | 13 (72,2)                     | 34 (68)                         |                             |
| Мужской                                                                            | 5 (27,8)                      | 16 (32)                         |                             |
| Возраст, лет, медиана [межквартильный интервал]                                    | 59 [57–60]                    | 58 [54–62]                      | 0,36                        |
| Длительность СД 2, мес, медиана [межквартильный интервал]                          | 72 [68,2 – 80,4]              | –                               | –                           |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , медиана [межквартильный интервал]                         | 30 [28–33]                    | 29 [25–31]                      | 0,02                        |
| Курение, абс. (%)                                                                  | 2 (11,1)                      | 14 (28)                         | 0,11                        |
| Отягощенный по сердечно-сосудистым заболеваниям семейный анамнез, абс. (%)         | 16 (88,9)                     | 25 (50)                         | 0,65                        |
| Систолическое АД, мм рт. ст., медиана [межквартильный интервал]                    | 140 [130–145]                 | 121 [115–140]                   | 0,03                        |
| Диастолическое АД, мм рт. ст., медиана [межквартильный интервал]                   | 82 [80–87]                    | 80 [76–85]                      | 0,5                         |
| Общий холестерин, ммоль/л, медиана [межквартильный интервал]                       | 5,3 [4,1–6,0]                 | 5,2 [4,35–6,17]                 | 0,6                         |
| Холестерин ЛПНП, ммоль/л, медиана [межквартильный интервал]                        | 3,2 [2,8–4,1]                 | 3,4 [2,9–4,3]                   | 0,77                        |
| Холестерин ЛПВП, ммоль/л, медиана [межквартильный интервал]                        | 1,1 [1,01–1,18]               | 1,3 [1,06–1,58]                 | 0,01                        |
| Триглицериды, ммоль/л, медиана [межквартильный интервал]                           | 1,47 [1,3–2,2]                | 1,2 [1,05–2,3]                  | 0,4                         |
| Глюкоза натощак, ммоль/л, медиана [межквартильный интервал]                        | 7,1 [6,34–8,4]                | 5,25 [4,97–5,4]                 | <0,0001                     |
| СКФ (по CKD-EPI), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , медиана [интерквартильный интервал] | 82 [79–90]                    | 87,5 [80–97]                    | 0,09                        |
| Масса миокарда ЛЖ, г, медиана [межквартильный интервал]                            | 177 [169,5–210]               | 168 [154,3–199]                 | 0,08                        |
| Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м <sup>2</sup> , медиана [межквартильный интервал]     | 93,7 [88,2–100,4]             | 89,0 [88,4–101,5]               | 0,09                        |
| Гипертрофия миокарда ЛЖ, абс. (%)                                                  | 10 (55,6)                     | 14 (28)                         | 0,07                        |
| Неизмененные КА, число пациентов, абс. (%)                                         | 8 (44,5)                      | 12 (24)                         | –                           |
| Атеросклеротическое поражение как минимум одной КА более 50%, абс. (%)             | 6 (33,3)                      | 12 (24)                         | –                           |
| Атеросклеротическое поражение КА менее 50%, абс. (%)                               | 4 (22,2)                      | 26 (52)                         | –                           |

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, АД – артериальное давление, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

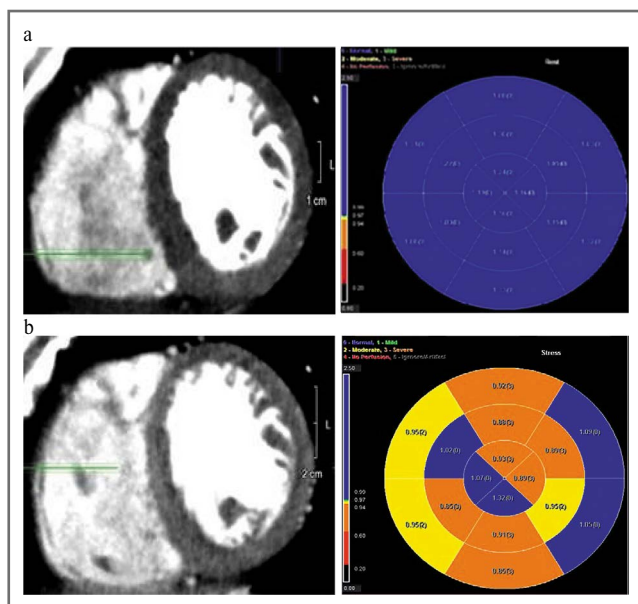
да ЛЖ у пациентов с ИБС и СД 2 составило 0,81 [0,80–0,86] против 0,83 [0,80–0,85] у пациентов с ИБС без СД 2 ( $p=0,6$ ). Однако при анализе данных обращает на себя внимание **больше** количество сегментов гипоперфузии у пациентов с ИБС и СД 2 (33,3%) по сравнению с обследованными с ИБС без СД 2 (14%;  $p=0,029$ ). При этом у больных с ИБС без СД 2 дефекты перфузии наиболее часто располагались в верхушечных сегментах нижней и боковой стенки, в среднем сегменте переднеперегородочной стенки ЛЖ. У пациентов с ИБС и СД 2 дефекты гипоперфузии распределялись независимо от бассейна пораженных КА.

Проведено сопоставление результатов ОбКТ сердца с пробой с АТФ у больных с ИБС при неизмененных КА и СД 2 ( $n=8$ ) и у пациентов с ИБС при неизмененных КА без СД 2 ( $n=12$ ). Клинически названные группы отличались только по уровню глюкозы натощак (5,1 [4,0–6,2] ммоль/л у пациентов без СД 2 и 6,75 [6,02–7,5] ммоль/л у пациентов с СД 2;  $p=0,0004$ ). Мы не выявили у данных групп больных различий по частоте верификации ишемии миокарда ЛЖ (44,5% у пациентов с СД 2 против 50,5% у пациентов без

СД 2;  $p=0,2$ ) и количеству выявленных сегментов гипоперфузии (25% у пациентов с СД 2, 33,3% у обследованных без СД 2;  $p=0,1$ ). Мы сравнили полуколичественные показатели перфузии миокарда ЛЖ – индекс РМП и КТП – у названных групп обследованных пациентов. Индекс РМП в зонах гипоперфузии у пациентов с ИБС с интактными КА и СД 2 составил 0,56 [0,54–0,60], у пациентов с ИБС с интактными КА без СД 2 – 0,55 [0,54–0,62];  $p=0,2$ . Значение КТП в зонах гипоперфузии у пациентов с ИБС при неизмененных КА и СД 2 составило 0,76 [0,74–0,84] против КТП у пациентов с ИБС при неизмененных КА без СД 2 0,8 [0,76–0,83];  $p=0,3$ .

### Обсуждение

Важность ранней диагностики ИБС у больных СД 2 обусловлена следующими обстоятельствами. СД ассоциирован с двукратным увеличением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) – ИБС, ишемического инсульта, летальных сердечно-сосудистых исходов – независимо от других факторов риска атеросклероза [9]. Результаты 5,5-летнего когортного исследования с вклю-



**Рис. 1:** а – ОбКТ сердца с фармакологической пробой с АТФ, фаза покоя. Изображение миокарда ЛЖ в артериальную фазу контрастирования, поперечный срез на уровне средних сегментов, и детализированная полярная карта распределения КТП. Субэндокардиальные дефекты перфузии миокарда ЛЖ не определяются. Значение КТП во всех сегментах миокарда ЛЖ более 0,99; б – ОбКТ сердца с фармакологической пробой с АТФ, фаза нагрузки. Изображение миокарда ЛЖ в артериальную фазу контрастирования, поперечный срез на том же уровне, что и в фазу покоя, и детализированная полярная карта распределения КТП. Определяются субэндокардиальные дефекты контрастирования всех сегментов передней, перегородочной, нижней стенок, средних сегментов боковой стенки миокарда ЛЖ. Значение КТП в перечисленных сегментах миокарда ЛЖ ниже 0,99.

**Fig 1:** а – cardiac volumetric computed tomography (VCT) of the heart with adenosine triphosphate (ATP) pharmacological test, resting phase. Image of the left ventricle (LV) myocardium in the arterial phase of contrast-enhancing, cross-section at the level of the middle segments, and a detailed polar map of the transmural perfusion coefficient distribution. Subendocardial defects of LV myocardial perfusion were not detected. The transmural perfusion coefficient value in all segments of the LV myocardium was more than 0.99; б – cardiac VCT with pharmacological sample from ATP, loading phase. Image of the LV myocardium in the arterial phase of contrast-enhancing, cross-section at the same level as in the resting phase, and a detailed polar map of the transmural perfusion coefficient distribution. Subendocardial contrast-uptake defects in all segments of the anterior, septal, and lower walls and middle segments of the lateral wall of the LV myocardium were observed. The transmural perfusion coefficient value in the above segments of the LV myocardium was below 0.99.

чением 1,9 млн человек (из них 1,8% – с СД 2) продемонстрировали более высокий риск нефатального инфаркта миокарда (отношение шансов 1,54 [95% доверительный интервал 1,42–1,67]) среди пациентов с СД 2 по сравнению с пациентами без СД [10]. Получены данные о нарушении резерва коронарного кровотока у пациентов с СД 2, обус-

ловленном микроангиопатией [11]. Таким образом, раннее выявление ИБС у пациентов с СД 2 позволит снизить риск развития неблагоприятных ССС.

С этой целью следует рассматривать проведение КТ-ангиографии КА или функциональных визуализирующих методов оценки (радионуклидные методы оценки перфузии миокарда ЛЖ, стресс-магнитно-резонансная томография сердца или стресс-эхокардиография с применением физической нагрузки или фармакологической пробы) [9]. Согласно исследованию PROMISE КТ-КАГ обладает более высокой предсказательной значимостью в оценке риска развития неблагоприятных ССС по сравнению с функциональными нагрузочными тестами у больных СД 2 [12]. Очевидно, что отправной точкой в оценке прогноза оказалось наличие той или иной степени стеноза КА по данным КТ-КАГ.

В своей работе мы оценивали не только степень стенотических изменений КА, но и характер изменения перфузии миокарда в фармакологической пробе с АТФ у больных с ИБС в сочетании и без СД 2, используя возможности ОбКТ сердца.

В оценке полученных изображений наряду с качественным и полуколичественным анализом перфузии использовали разработанный нами новый полуколичественный параметр оценки перфузии миокарда ЛЖ – индекс РМП, вычисляемый посегментарно. Полуколичественный критерий «индекс РМП» определен опытным путем при сравнении результатов обследования пациентов с наличием и отсутствием ишемии миокарда ЛЖ и продемонстрировал в проведенном нами ранее исследовании высокую чувствительность (95%) и специфичность (84,91%) в выявлении преходящих нарушений перфузии миокарда ЛЖ при сопоставлении с верификацией ишемии миокарда ЛЖ по результатам комплексного обследования [13].

Результаты нашего исследования показывают, что у пациентов с ИБС с СД 2 очаги стресс-индуцированной гипоперфузии локализуются в субэндокардиальной зоне миокарда ЛЖ независимо от характера изменений КА – обструктивные/необструктивные изменения эпикардиальных КА. Это соответствует основным концепциям нарушения кровоснабжения миокарда ЛЖ: субэндокардиальный слой миокарда по сравнению с субэпикардиальным более подвержен воздействию экстравазальной компрессии и снижению способности к вазодилатации. С увеличением метаболических потребностей коронарный кровоток возрастает, однако его резерв в субэндокардиальном слое будет уменьшен.

Анализ данных ОбКТ сердца с фармакологической пробой с АТФ у пациентов с ИБС и СД 2 по сравнению с пациентами с ИБС без СД 2 показал, что при сопоставимой частоте выявления ишемии миокарда ЛЖ пациенты с СД 2 независимо от степени поражения КА отличаются большим количеством сегментов преходящей (ишемической) гипоперфузии в субэндокардиальной зоне ( $p=0,029$ ), что, наиболее вероятно, связано с диабетической микроангиопатией. По результатам нашего исследования полуколичественные показатели перфузии миокарда (КТП и индекс РМП) в зонах преходящей гипоперфузии у пациентов с ИБС и СД 2 и ИБС без СД 2 идентичны, что подтверждает их единый ишемический генез. Оценка перфузии миокарда ЛЖ методом ОбКТ сердца с фармакологической пробой с АТФ демонстрирует отсутствие статистически значимых различий в частоте выявления ишемии миокарда ЛЖ у больных с ИБС с интактными КА с СД 2 и у больных с ИБС с интактными КА без СД 2. Полуколичественные значения индекса РМП при наличии ишемии миокарда ЛЖ между этими группами больных не отличаются, при этом индекс

РМП у больных с верифицированной ишемией миокарда ЛЖ в зонах гипоперфузии оказывается ниже 0,7. Частота верификации ишемии миокарда ЛЖ, по нашим данным, у пациентов с неизмененными КА не зависит от наличия или отсутствия СД 2. Индуцирование АТФ-тестом идентичных по анатомическому расположению в субэндокардиальной зоне и функциональным параметрам (индексу РМП) позволяет предположить проявление описанных зон гипоперфузии вследствие нарушенного резерва коронарного кровотока при неизмененных КА. Ранее также продемонстрировано снижение резерва коронарного кровотока по данным позитронно-эмиссионной томографии сердца у пациентов с СД 2 по сравнению с пациентами без СД 2 при отсутствии изменений КА [14].

### Заключение

Проведение ОБКТ сердца с фармакологической пробой с АТФ безопасно и эффективно в выявлении ишемии миокарда у больных СД 2, в том числе при неизмененных КА. У больных с ИБС и СД 2 по данным ОБКТ с пробой АТФ выявляется большее количество очагов гипоперфузии независимо от степени изменения КА по сравнению с больными с ИБС без СД, что может обуславливаться проявлением микроангиопатии в миокарде. Идентичность параметров РМП в зонах гипоперфузии, связанных с гемодинамическим стенозом КА, а также при неизмененных КА указывает на ишемический генез указанных зон.

Проведение ОБКТ с фармакологической пробой АТФ пациентам с СД 2 и возможной ИБС позволяет уточнить характер изменений КА и нарушения перфузии миокарда, что определяет своевременную стратегию ведения пациентов с целью снижения рисков ССС.

**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.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». 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

АТФ – аденозинтрифосфат  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
КА – коронарная артерия  
КАГ – коронароангиография  
КТП – коэффициент трансмуральной перфузии  
ЛЖ – левый желудочек  
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

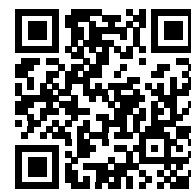
ОБКТ – объемная компьютерная томография  
РМП – резерв миокардиальной перфузии  
СД – сахарный диабет  
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
ССС – сердечно-сосудистые события  
ЭКГ – электрокардиография

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Кашталап В.В., и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российское кардиологическое общество. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):201-50 [Barbarash OL, Karpov YA, Kashtalap VV, et al. 2020 Clinical practice guidelines for stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):201-50 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4076
2. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425
3. Seitun S, De Lorenzi C, Cademartiri F, et al. CT Myocardial perfusion imaging: a new frontier in cardiac imaging. *Biomed Res Int*. 2018;2018:1-21. DOI:10.1155/2018/7295460
4. Takx RAP, Celeng C, Schoepf UJ, et al. CT myocardial perfusion imaging: ready for prime time? *Eur J Radiol*. 2018;28(3):1253-6. DOI:10.1007/s00330-017-5057-8
5. Hasbek Z, Ertürk SA, Çakmakçılar A, et al. Evaluation of myocardial perfusion imaging SPECT parameters and pharmacologic stress test with adenosine versus coronary angiography findings: are they diagnostically concordant? *Mol Imaging Radionucl Ther*. 2019;28(2):53-61. DOI:10.4274/mirt.galenos.2019.47450
6. Mor-Avi V, Kachenoura N, Maffessanti F, et al. Three-dimensional quantification of myocardial perfusion during regadenoson stress computed tomography. *Eur J Radiol*. 2016;85(5):885-92. DOI:10.1016/j.ejrad.2016.02.028
7. Минасян А.А., Соболева Г.Н., Гаман С.А., и др. Безопасность и эффективность объемной компьютерной томографии сердца в сочетании с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом в диагностике ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2020;60(11):57-65 [Minasyan AA, Soboleva GN, Gaman SA, et al. Safety and Effectiveness of Volumetric Computed Tomography of the Heart in Combination with a Pharmacological Test with Adenosine

- Triphosphate in the Diagnosis of Coronary Heart Disease. *Kardiologiia*. 2020;60(11):57-65 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2020.11.n1258
8. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й вып. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. М., 2021 [Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. 10-i vyp. Pod red. II Dedova, MV Shestakovoy, AYu Maiorova. Moscow, 2021 (in Russian)].
  9. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 Рекомендации ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4):3839 [Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. Leeds Institute of Cardiovascular and Metabolic Medicine, University of Leeds/Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, LIGHT Laboratories, Clarendon Way. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4):3839 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3839
  10. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:105-13. DOI:10.1016/S2213-8587(14)70219-0
  11. D'Andrea A, Nistri S, Castaldo F, et al. The relationship between early left ventricular myocardial alterations and reduced coronary flow reserve in non-insulin-dependent diabetic patients with microvascular angina. *Int J Cardiol*. 2012;154(3):250-5. DOI:10.1016/j.ijcard.2010.09.044
  12. Sharma A, Coles A, Sekaran NK, et al. Stress testing versus CT angiography in patients with diabetes and suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(8):893-902. DOI:10.1016/j.jacc.2018.11.056
  13. Минасян А.А., Гаман С.А., Соболева Г.Н., и др. Показатели объемной компьютерной томографии сердца с фармакологической пробой с натрия аденозинтрифосфатом в диагностике стабильной ишемической болезни сердца. *Кардиологический вестник*. 2021;16(2):53-8 [Minasyan AA, Gaman SA, Soboleva GN, et al. Parameters of volume computed tomography combined with adenosine triphosphate test in diagnosis of stable coronary artery disease. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(2):53-8. (in Russian)]. DOI:10.17116/Cardiobulletin20211602153
  14. Дедов И.И., Александров А.А. Сахарный диабет и коронарный резерв миокарда: перспективы статинов. *РМЖ*. 2005;28(252):1944 [Dedov II, Alexandrov AA. Diabetes Mellitus and Myocardial Coronary Reserve: Statins Perspectives. *RMJ*. 2005;28(252):1944 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.11.2022



OMNIDOCTOR.RU



# Возможности применения урсодезоксихолевой кислоты в лечении больных сахарным диабетом 2-го типа и неалкогольной жировой болезнью печени

М.А. Рассказова<sup>1</sup>, С.В. Воробьев<sup>2</sup>, Е.Н. Бутова<sup>✉2</sup>

<sup>1</sup>МБУЗ «Городская больница №6», Ростов-на-Дону, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

## Аннотация

**Цель.** Исследовать влияние урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) на степень стеатоза, показатели углеводного, липидного обмена, массы тела у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

**Материалы и методы.** Проспективное когортное сравнительное исследование включало 36 пациентов с СД и НАЖБП. Пациенты получали УДХК в дозе 15 мг/кг/сут в течение 6 мес, а также соблюдали рекомендации по изменению образа жизни с помощью диеты и физических упражнений. Для сравнения результатов, полученных в ходе исследования, набрана контрольная группа пациентов, соответствующая критериям включения в исследование. Статистический анализ включал в себя оценку нормальности распределения количественных показателей с последующим определением средних значений и стандартного отклонения или медиан и квартилей в зависимости от характера распределения, определен коэффициент достоверности по Стьюденту, по Вилкоксоу. Статистическая обработка проведена в программе Statistica 10.

**Результаты.** По результатам исследования отмечена положительная динамика в изменении выраженности жирового гепатоза. В ходе исследования достигнуто статистически значимое снижение уровня аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы в группе, принимающей УДХК (Урсофальк). Результаты нашего исследования показали, включение УДХК (Урсофальк) в комплексную сахароснижающую терапию дает дополнительное улучшение показателей углеводного обмена. Полученные показатели в ходе исследования демонстрируют положительное влияние УДХК на снижение массы тела. Наибольший результат достигнут в снижении объема талии, что является положительным прогностическим фактором в снижении развития и прогрессирования НАЖБП, СД и сердечно-сосудистых заболеваний. Положительные изменения наблюдались в отношении липидного профиля.

**Заключение.** Проведенное исследование продемонстрировало положительный эффект препарата УДХК (Урсофальк) на уменьшение степени стеатоза печени, на показатели углеводного, липидного обмена, массу тела у пациентов с СД в сочетании с НАЖБП.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, урсодезоксихолевая кислота, стеатометрия, ожирение, атерогенность, КУЗ<sup>TM</sup>, TAI, TSI

**Для цитирования:** Рассказова М.А., Воробьев С.В., Бутова Е.Н. Возможности применения урсодезоксихолевой кислоты в лечении больных сахарным диабетом 2-го типа и неалкогольной жировой болезнью печени. Терапевтический архив. 2023;95(4):316–321. DOI: 10.26442/00403660.2023.04.202125

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

## Possibilities for the use of ursodeoxycholic acid in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease

Maria A. Rasskazova<sup>1</sup>, Sergey V. Vorobyev<sup>2</sup>, Helen N. Butova<sup>✉2</sup>

<sup>1</sup>City Hospital №6, Rostov-on-Don, Russia;

<sup>2</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

## Abstract

**Aim.** To investigate the effect of ursodeoxycholic acid (UDCA) on the degree of steatosis, indicators of carbohydrate, lipid metabolism, body weight in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) in combination with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

**Materials and methods.** A prospective cohort comparative study included 36 patients with DM and NAFLD. Patients received UDCA at a dose of 15 mg/kg/day for 6 months, and also followed the recommendations for lifestyle changes through diet and exercise. To compare the results obtained during the study, a control group of patients was recruited that met the criteria for inclusion in the study. The statistical analysis included an assessment of the normality of the distribution of quantitative indicators, followed by the determination of the mean values and standard deviation or medians and quartiles, depending on the nature of the distribution, the reliability coefficient was determined by the Student, by Wilcoxon. Statistical processing was carried out in the Statistica 10 program.

**Results.** According to the results of the study, a positive trend was noted in the change in the severity of fatty hepatosis. During the study, a statistically significant decrease in the level of ALT, AST was achieved in the group receiving UDCA (Ursafalk). The results of our study showed that the inclusion of UDCA (Ursafalk) in complex hypoglycemic therapy provides an additional improvement in carbohydrate metabolism. The obtained indicators in the course of the study demonstrate the positive effect of UDCA on weight loss. The greatest result was achieved in reducing waist, which is a positive prognostic factor in reducing the development and progression of NAFLD, diabetes and cardiovascular diseases. Positive changes were observed in relation to the lipid profile.

**Conclusion.** The study demonstrated the positive effect of the drug UDCA (Ursafalk) on reducing the degree of liver steatosis, on carbohydrate, lipid metabolism, body weight in patients with DM in combination with NAFLD.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, ursodeoxycholic acid, steatometry, obesity, atherogenicity, CUZ, TAI, TSI

**For citation:** Rasskazova MA, Vorobyev SV, Butova HN. Possibilities for the use of ursodeoxycholic acid in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(4):316–321. DOI: 10.26442/00403660.2023.04.202125

## Информация об авторах / Information about the authors

✉**Бутова Елена Николаевна** – канд. мед. наук, доц. каф. гастроэнтерологии и эндоскопии ФГБОУ ВО РостГМУ.  
E-mail: abutova@yandex.ru; ORCID: 0009-0000-2670-3642

✉**Helen N. Butova.** E-mail: abutova@yandex.ru;  
ORCID: 0009-0000-2670-3642

## Введение

Одно из самых распространенных заболеваний в мире – сахарный диабет (СД), а неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой самое частое хроническое заболевание печени в развитых странах. В клинической практике сочетание СД 2-го типа (СД 2) и НАЖБП встречается у 60–80% пациентов [1]. СД 2 и НАЖБП у пациента увеличивают риск смерти от заболевания печени в 22 раза по сравнению с 2–3-кратным увеличением риска смерти для пациентов с НАЖБП без диабета [2]. НАЖБП у пациентов с СД 2 связана с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний – ССЗ (основной причиной смерти пациентов с СД 2) [2]. Для постановки диагноза НАЖБП используется большое количество клиничко-лабораторных и инструментальных методов исследования. Диагноз неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) имеет принципиальное клиническое значение из-за связи данной формы НАЖБП с формированием и прогрессированием фиброза печени. Основным методом диагностики НАСГ остается биопсия печени, она служит эталонным стандартом [3]. В настоящее время предпочтение отдается методам неинвазивной диагностики. Длительное время основным нерешенным вопросом неинвазивной диагностики являлось отсутствие возможности оценить степень стеатоза печени, поэтому появление в клинической практике метода, позволяющего определять не только наличие, но и степень стеатоза, представляет интерес [4]. Стеатометрия как новый метод получения и оценки ультразвукового изображения все шире входит в повседневную клиническую практику. По данным М. Lupsor-Platon и соавт., наибольшая диагностическая ценность данного метода применима при степени стеатоза 2 и 3 [5]. Современное лечение НАЖБП включает в себя нехирургические и хирургические методики, при этом эффективность терапевтических подходов остается предметом дискуссий и объясняет активное их изучение. Основными задачами лечения пациентов с НАЖБП являются: уменьшение выраженности стеатоза и НАСГ, предотвращение прогрессирования заболевания до стадии цирроза и печеночной недостаточности, а также снижение кардиометаболического риска [6]. Важным фактором в лечении НАЖБП служит коморбидность, поэтому оптимальный препарат должен обладать плеiotропным действием. Известно, что урсодезоксихолевая кислота (УДХК) обладает цитопротективным, антиапоптотическим, иммуномодулирующим и антифибротическим эффектами. Монотерапия УДХК в дозе 12–15 мг/кг в день на протяжении 2 лет показывает снижение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) по сравнению с плацебо, а комбинированная схема лечения с витамином Е приводит к снижению гистологической активности [7]. Применение УДХК в более высоких дозах 28–35 мг/кг в день на протяжении года ассоциировано со снижением и нормализацией АЛТ, сывороточных маркеров фиброза, улучшением гликемии и снижением инсулинорезистентности при сравнении с плацебо [8]. УДХК также обладает собственным гиполипидемическим эффектом, снижая уровень общего холестерина (ОХС) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [9]. В метаанализах А. Sánchez-García и соавт. (2018 г.) и L. Simental-Mendia и соавт. (2019 г.) показано влияние УДХК на еще один кар-

диометаболический фактор риска и в то же время один из факторов патогенеза НАЖБП – параметры гликемии [9, 10]. Все это делает УДХК многообещающей молекулой в лечении НАЖБП. На фармацевтическом рынке УДХК представлена большим разнообразием коммерческих препаратов. Оптимальным препаратом УДХК является референтный для Евросоюза, США и Российской Федерации препарат Урсофальк (Германия). Такой статус препарата базируется на качестве субстанции, обширной базе, а также скорости достижения максимального эффекта в оптимальные сроки.

## Материалы и методы

С целью оценки влияния УДХК на показатели углеводного и липидного обмена проведено проспективное когортное сравнительное исследование. Критерии включения в исследование:

- мужчины и женщины в возрасте от 18 до 70 лет;
  - СД (с длительностью течения не менее 5 лет);
  - НАСГ, подтвержденный повышенным уровнем ферментов печени (АЛТ, аспаратаминотрансферазы – АСТ,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы – ГГТП), индексом жировой дистрофии печени (Fatty Liver Index – FLI), индексом стеатоза печени (Hepatic Steatosis Index – HSI) и ультразвуковым исследованием печени.
- Критерии исключения:
- вирусный, аутоиммунный, холестатический гепатит;
  - злоупотребление алкоголем (вопросник CAGE);
  - использование препаратов с гепатотоксическим потенциалом;
  - СД 1-го типа;
  - парентеральное питание;
  - голодание;
  - тяжелые соматические и психические заболевания.

На первом скрининге у пациентов оценены антропометрические показатели (рост, масса тела, расчет индекса массы тела – ИМТ, объем талии – ОТ, объем бедер – ОБ), проведены лабораторные исследования (глюкоза, гликированный гемоглобин –  $HbA_{1c}$ , билирубин общий, билирубин прямой, АЛТ, АСТ, креатинин, мочевина, ГГТП, ОХС, ЛПНП, липопротеиды высокой плотности – ЛПВП, триглицериды – ТГ). Рассчитаны FLI (на основании ОТ, ИМТ, уровня ТГ, ГГТП), HSI (на основании пола, АЛТ, АСТ, ИМТ, наличия СД 2). Оценка степени стеатоза печени проведена на экспертном ультразвуковом аппарате Samsung RS85A, данные оценены с помощью программы КУЗ™ (TAI, TSI дБ/см/МГц), и сделан расчет B-mode Hamaguchi Score System. Для проведения исследования использовался конвексный датчик СА1-7А. Пациент находился в горизонтальном положении на спине. Через межреберный промежуток определялся срез ткани печени. Включалась программа КУЗ™. Область интереса устанавливалась на глубину 2 см от капсулы печени до 8 см глубины, свободная от сосудов. Измерения проводили при задержке дыхания, однако не на глубоком вдохе. Вычисляли коэффициент затухания ультразвуковой волны и коэффициент поглощения луча в паренхиме печени.

По результатам первого скрининга в исследование включены 35 пациентов (основная группа), средний возраст которых составлял 58,34 года, лиц мужского пола – 17,

**Рассказова Мария Алексеевна** – врач-эндокринолог МБУЗ «ГБ №6». ORCID: 0000-0002-2085-6055

**Maria A. Rasskazova.** ORCID: 0000-0002-2085-6055

**Воробьев Сергей Владиславович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии (с курсом детской эндокринологии) ФГБОУ ВО РостГМУ. ORCID: 0000-0001-7884-2433

**Sergey V. Vorobyev.** ORCID: 0000-0001-7884-2433

женского – 18. У всех пациентов индекс FLI – более 60, что подтверждало наличие стеатоза печени. HSI оказался более 36, что указывало на наличие НАЖБП. По данным технологии КУЗ, доля пациентов в основной группе с количественными значениями стеатоза S2 – 2,9% (1 пациент), S3 – 97,1% (34 пациента). Пациентов с стеатозом печени S1 и S0 не отмечено. Большая часть пациентов в ходе исследования находилась на таблетированной сахароснижающей терапии. В числе коморбидных заболеваний и патологических состояний у пациентов отмечались: дислипидемия – у 32 пациентов, ожирение – у 24, избыточная масса тела зарегистрирована у 9. Ожирение 1-й степени зафиксировано у 19 пациентов, ожирение 2-й степени – у 4, ожирение 3-й степени – у 1 больного. У 8 пациентов из группы исследования в анамнезе отмечены ССЗ и их осложнения (острый инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения). Пациенты с зарегистрированной дислипидемией применяли гиполипидемические лекарственные препараты, а именно ингибиторы редуктазы гидроксиметил-глутарового кофермента А. В качестве лечения НАСГ пациентам назначена УДХК (Урсофальк) в дозе 10–15 мг на 1 кг массы тела на срок 6 мес, а также проведена беседа по коррекции образа жизни, а именно увеличение аэробных физических нагрузок (не менее 30 мин в день) и изменение режима питания (ограничение потребления легкоусвояемых углеводов, жиров животного происхождения, увеличение потребления продуктов, обогащенных клетчаткой). Повторный скрининг антропометрических, лабораторных и инструментальных данных проведен через 6 мес.

Для сравнения результатов, полученных в ходе исследования, набрана контрольная группа пациентов, соответствующая критериям включения в исследование. У пациентов оценены антропометрические показатели (рост, масса тела, ИМТ, ОТ, ОБ), проведены лабораторные исследования (глюкоза,  $HbA_{1c}$ , билирубин общий, билирубин прямой, АЛТ, АСТ, креатинин, мочевина, ГГТП, ОХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ), рассчитаны FLI и HSI. Оценка степени стеатоза печени проведена на экспертном ультразвуковом аппарате Samsung RS85A, данные оценены с помощью программы КУЗ™ (TAI, TSI дБ/см/МГц), и сделан расчет B-mode Hamaguchi Score System. В контрольную группу включены 20 пациентов. Средний возраст больных составил 58,1 года. Лиц мужского пола в исследовании – 10, лиц женского пола – 10. Все пациенты имели FLI более 60, что подтверждало наличие стеатоза печени, HSI – более 36, что указывало на наличие НАЖБП. При количественном определении стеатоза, по данным технологии КУЗ, в контрольной группе все пациенты (20 человек) имели степень S3. Большая часть пациентов в ходе исследования находилась на таблетированной сахароснижающей терапии. В числе коморбидных заболеваний и патологических состояний у пациентов зарегистрированы: дислипидемия – у 17, ожирение – у 14, избыточная масса тела – у 5. Ожирение 1-й степени зафиксировано у 7 пациентов, ожирение 2-й степени – у 4, ожирение 3-й степени – у 3. Пациенты с зарегистрированной дислипидемией применяли гиполипидемические лекарственные препараты группы редуктазы гидроксиметил-глутарового кофермента А. В качестве лечения НАСГ пациентам рекомендовано изменение образа жизни, а именно проведена беседа по коррекции питания (ограничение потребления легкоусвояемых углеводов, жиров животного происхождения, обогащение рациона продуктами, содержащими клетчатку) и увеличению ежедневной физической активности (аэробные физические нагрузки не менее 30 мин в день). Повторный скрининг

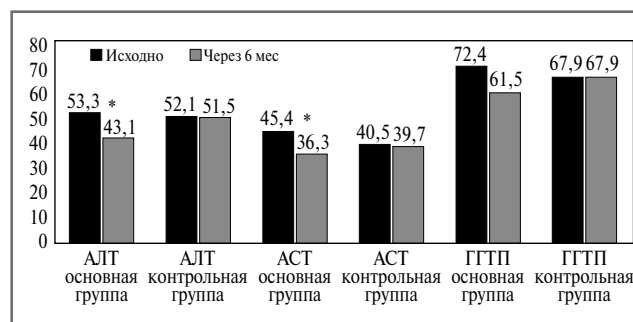


Рис. 1. Динамика АЛТ, АСТ, ГГТП.

\*Здесь и далее в табл. 1, на рис. 2: статистическая значимость различий между группами ( $p < 0,05$ ).

Fig. 1. Dynamics of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase,  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase.

антропометрических, лабораторных и инструментальных данных проведен через 6 мес.

Статистический анализ включал в себя оценку нормальности распределения количественных показателей с последующим определением средних значений и стандартного отклонения или медиан и квартилей в зависимости от характера распределения, рассчитан коэффициент достоверности по Стьюденту, по Вилкоксоу. Статистическая обработка проведена в программе Statistica 10.

## Результаты

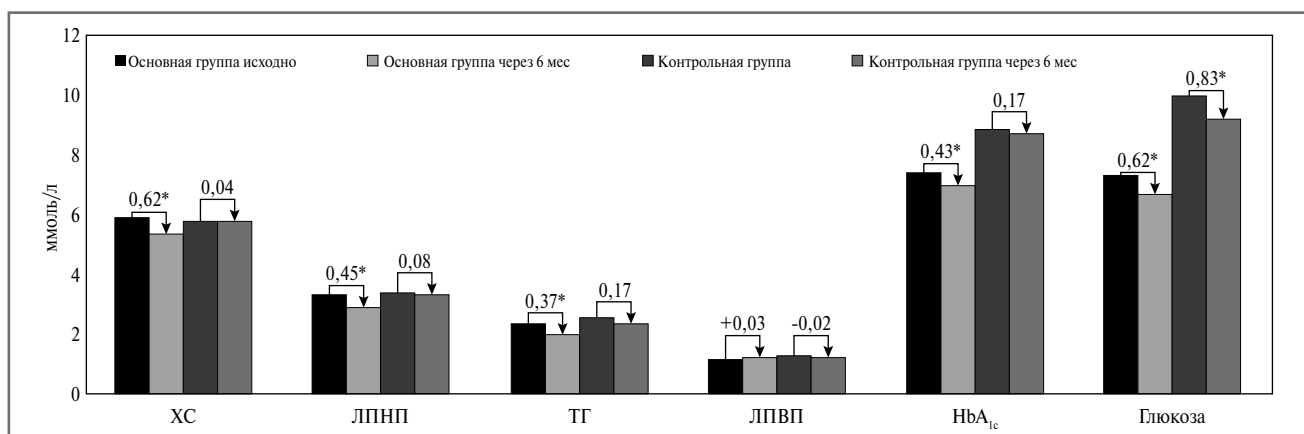
По результатам исследования положительная динамика на фоне проведенной терапии наблюдалась в снижении степени воспаления в печени и уменьшении выраженности стеатоза. В основной группе динамика изменений показателей стеатоза печени по программе КУЗ: уменьшение степени стеатоза TSI (с 102,3 до 100,16 дБ/см/МГц;  $p < 0,05$ ), уменьшение B-mode Hamaguchi Score System (с 4,71 до 4,09;  $p < 0,05$ ). Также в основной группе положительный результат зарегистрирован в снижении степени стеатоза TAI (с 0,88 до 0,85 дБ/см/МГц). Изменение ферментов печени в основной группе: снижение АЛТ (с 53,5 до 43,17 Ед/л;  $p < 0,05$ ), снижение АСТ (с 45,47 до 36,37 Ед/л;  $p < 0,05$ ), снижение ГГТП (с 72,43 до 61,57). В контрольной группе отмечено менее выраженное снижение показателей степени стеатоза TSI (с 102,51 до 102,42 дБ/см/МГц). При оценке B-mode Hamaguchi Score System в контрольной группе зафиксировано снижение показателя (с 4,40 до 3,80). При анализе показателя TAI в контрольной группе зарегистрировано повышение (с 0,86 до 0,87 дБ/см/МГц). Как видно из данных, представленных на рис. 1, в контрольной группе отмечалась достоверно минимально положительная динамика изменений ферментов печени: снижение АЛТ (с 52,17 до 51,56 Ед/л), снижение АСТ (с 40,52 до 39,75 Ед/л), снижение ГГТП (с 67,95 до 67,90).

Как видно из данных, представленных в табл. 1, результаты количественной ультразвуковой стеатометрии в основной группе показывают уменьшение числа пациентов со стеатозом S3 с 97,1 до 82,9% через 6 мес наблюдения. У 2 (5,7%) пациентов через 6 мес зарегистрирован стеатоз S1, а у 4 (11,4%) пациентов через 6 мес – стеатоз S2 ( $p < 0,05$ ). В контрольной группе только у 1 пациента через 6 мес изменилась степень выраженности стеатоза (с S3 на S2).

ОХС в основной группе через 6 мес снижен в среднем на 0,62 ммоль/л, ЛПНП – на 0,45 ммоль/л ( $p < 0,05$ ). Уровень ТГ снизился на 0,37 ммоль/л, отмечался рост ЛПВП с 1,19 до 1,22 ммоль/л. В контрольной группе ОХС снижен

**Таблица 1. Распределение пациентов с учетом степени выраженности стеатоза печени (S1–S3) согласно данным количественной ультразвуковой стеатометрии****Table 1. Distribution of patients by degree of liver steatosis (S1–S3) based on quantitative ultrasound steatometry**

| Степень выраженности стеатоза  | Стеатоз печени S1 | Стеатоз печени S2  | Стеатоз печени S3    |
|--------------------------------|-------------------|--------------------|----------------------|
| Основная группа исходно        | 0%                | 2,9% (1 пациент)   | 97,1% (34 пациента)  |
| Основная группа через 6 мес    | 5,7% (2 пациента) | 11,4% (4 пациента) | 82,9% (29 пациентов) |
| Контрольная группа исходно     | 0%                | 0%                 | 100% (20 пациентов)  |
| Контрольная группа через 6 мес | 0%                | 5% (1 пациент)     | 95% (19 пациентов)   |

**Рис. 2. Динамика липидного (ХС, ЛПНП, ТГ, ЛПВП) и углеводного обмена (HbA<sub>1c</sub>, глюкоза крови).****Fig. 2. Dynamics of lipid and carbohydrate metabolism (HbA<sub>1c</sub>, blood glucose).**

в среднем на 0,04 ммоль/л, ЛПНП – на 0,08 ммоль/л, ТГ – на 0,17 ммоль/л. В отличие от группы, получавшей лечение УДХК, в группе контроля отмечено снижение ЛПВП на 0,02 ммоль/л.

Положительные результаты достигнуты в улучшении углеводного обмена у пациентов. Наблюдались снижение уровня HbA<sub>1c</sub> с 7,46 до 7,03%, уменьшение гликемии с 7,4 до 6,78 ммоль/л в основной группе ( $p \leq 0,05$ ). В контрольной группе получено снижение уровня глюкозы крови (с 10,06 до 9,23 ммоль/л), снижение уровня HbA<sub>1c</sub> (с 8,93 до 8,76%); **рис. 2**.

Многие пациенты в основной группе через 6 мес достигли положительных результатов в снижении массы тела. В среднем масса тела пациентов снизилась с 89 до 82,46 кг, ИМТ уменьшился с 31,43 до 29,51, ОТ – со 119,51 до 110 см, ОБ – со 120,03 до 111,09 см. В контрольной группе отмечалось снижение массы тела (с 96,25 до 95,85 кг), ОТ (с 119,7 до 119,45 см). ОБ за время исследования не изменился.

## Обсуждение

По результатам исследования отмечена положительная динамика в изменении выраженности жирового гепатоза. В основной группе показатель TSI снижен на 2,1%, B-mode Hamaguchi Score System – на 14% ( $p < 0,05$ ). В контрольной группе снижение B-mode Hamaguchi Score System оказалось равнозначно группе исследования и составило 14%. Результаты показателей TAI и TSI контрольной группы оказались неоднозначны: по одному из значений (TSI) зарегистрировано снижение на 0,09%, а по другому значению (TAI) отмечено повышение на 1,16%.

Однако если посмотреть результаты количественной ультразвуковой стеатометрии исходно и через 6 мес, в основной группе отмечается уменьшение числа пациентов со стеатозом S3 на 14,2% (с 97,1 до 82,9%;  $p < 0,05$ ), увеличение

числа пациентов со стеатозом S2 на 8,5% (с 2,9 до 11,4%;  $p < 0,05$ ) и появление пациентов со стеатозом S1 (5,7%). Результаты 6-месячного исследования демонстрируют преимущества группы, принимающей УДХК (Урсофальк), над группой контроля в уменьшении числа пациентов с продвинутыми стадиями стеатоза.

В ходе исследования достигнуто статистически значимое снижение уровня АЛТ, АСТ в группе, принимающей УДХК (Урсофальк). В среднем снижение АЛТ составило 18,8%, АСТ – 20,02% ( $p < 0,05$ ). В контрольной группе снижение АЛТ за период наблюдения составило 1,17%, а АСТ – 0,07%, что, очевидно, демонстрирует положительное влияние УДХК на лечение коморбидных пациентов с НАЖБП и СД 2.

Положительные изменения наблюдались в отношении липидного профиля. За время исследования уровень ОХС снизился на 10,4%, ЛПНП – на 13,6%. В контрольной группе также отмечено изменение липидограммы: ОХС снизился так же, как и в группе наблюдения, на 10,4%, ЛПНП нормализовались не так значительно, как в группе, получавшей лечение УДХК (препаратом Урсофальк): показатель снизился на 2,4%. Уровень ТГ уменьшился на 15,4% в основной группе, в контрольной – на 6,6%. Уровень ЛПВП за период наблюдения в основной группе вырос на 2,4%, тогда как в группе контроля уменьшился на 1,6%, что является плохим прогностическим признаком в развитии ССЗ.

Положительные изменения в углеводном обмене зафиксированы в целом ряде исследований на фоне приема УДХК в различных дозах продолжительностью от 6 нед до 2 лет. В систематическом обзоре и метаанализе, опубликованном в 2018 г. [10], продемонстрировано значимое снижение уровня глюкозы крови натощак после терапии УДХК (ОМУ -3,30 мг/дл, 95% доверительный интервал – ДИ -6,36– -0,24,  $p = 0,034$ ;  $I^2 = 28,95\%$ ), концентрации HbA<sub>1c</sub>

(ОМУ -0,41 мг/дл, 95% ДИ -0,81– -0,01,  $p=0,042$ ;  $I^2=0\%$ ) и инсулина в плазме (ОМУ -1,50 мг/дл, 95% ДИ -2,81– -0,19,  $p=0,025$ ;  $I^2=67,90\%$ ), что свидетельствует о положительном влиянии на углеводный обмен. Японские ученые продемонстрировали в своем исследовании влияние УДХК на секрецию глюкагоноподобного пептида 1, стимулирующего секрецию и синтез инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы [11]. Это исследование показало снижение уровня  $HbA_{1c}$  после добавления УДХК к ситаглиптину [от 7,1 $\pm$ 1,1 до 6,6 $\pm$ 0,9% (от 54,1 до 48,6 ммоль/моль);  $p=0,04$ ].

Результаты нашего исследования показали, что включение УДХК (Урсофальк) в комплексную сахароснижающую терапию дает дополнительное улучшение показателей углеводного обмена. У пациентов, принимающих УДХК (Урсофальк), наблюдалось снижение уровня  $HbA_{1c}$  на 6%, уровня глюкозы – на 8,4%, тогда как в контрольной группе уровень  $HbA_{1c}$  снижен на 1,9%, глюкозы – на 7,8%. Таким образом, включение УДХК (Урсофальк) в комплексную сахароснижающую терапию дает дополнительное улучшение показателей углеводного обмена, в частности снижение  $HbA_{1c}$  на 0,4 ммоль, что является значимым клиническим результатом.

У больных отмечена положительная динамика в снижении массы тела, а также уменьшении ОТ и ОБ. Снижение массы тела в период наблюдения составило 7,4% в группе, принимающей УДХК (Урсофальк). В контрольной группе отмечалось снижение массы тела на 0,45%, ОТ уменьшился на 8% в основной группе, на 0,21% в контрольной группе. ОБ уменьшился на 7,7% в основной группе и не изменился в контрольной группе. Наибольший результат достигнут в снижении ОТ, что является положительным прогностическим фактором в снижении развития и прогрессирования НАЖБП, СД 2 и ССЗ. Полученные показатели в ходе исследования демонстрируют положительное влияние УДХК на снижение массы тела.

Несомненно, положительный эффект обусловлен действием УДХК (Урсофальк), оказывающим прямое гепатопротекторное действие и уменьшающим гепатотоксичность гидрофобных солей желчи. Как уже упоминалось выше, молекула обладает метаболическим и плейотропным действием, оказывает влияние на энтерогепатическую циркуляцию желчных солей, уменьшая реабсорбцию в кишечнике эндогенных, более гидрофобных и потенциально токсичных соединений, а также воздействует на фарнезидные рецепторы, оказывая антифибротическое действие. УДХК уменьшает выраженность стеатоза печени, выводит избыток свободных жирных кислот из гепатоцитов через регуляцию аутофагии, воздействуя на АМР-активируемую протеинкиназу; ингибирует апоптоз, влияя на взаимодействие комплекса Bcl-2/Beclin-1 и Bcl-2/Bax [12]. Помимо этого желчные кислоты (ЖК) действуют как метаболически активные сигнальные молекулы, контролирующие печеночный липогенез *de novo*, экспорт липопротеидов очень низкой плотности, участвуют в регуляции глюконеогенеза в печени, синтеза гли-

когена и чувствительности к инсулину [9, 13]. Гипогликемический эффект УДХК возможен за счет стимуляции TGR5 ЖК, которая приводит к усилению секреции глюкагоноподобного пептида 1 энтерохроматофинными клетками тонкого кишечника, она в свою очередь стимулирует глюкозозависимое выделение инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы. Активация TGR5 адипоцитов бурой жировой ткани и миоцитов скелетной мускулатуры увеличивает расход энергии и потребление кислорода, тем самым способствуя снижению инсулинорезистентности [14]. FXR-опосредованное действие ЖК приводит к усилению продукции гликогена и уменьшению липогенеза в печени, тем самым способствуя уменьшению продукции глюкозы гепатоцитами и повышению чувствительности к инсулину [15–17].

## Заключение

Таким образом, на основании данных, полученных в ходе исследования, несмотря на небольшое число больных, можно сделать вывод, что включение УДХК (Урсофальк) в комплексную терапию пациентов с СД 2 в сочетании с НАЖБП помимо уменьшения степени стеатоза печени положительно влияет на показатели липидного обмена, массу тела, дает дополнительное улучшение показателей углеводного обмена в составе комплексной сахароснижающей терапии.

**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.

## Список сокращений

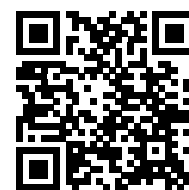
АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АСТ – аспартатаминотрансфераза  
ГТПП –  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза  
ДИ – доверительный интервал  
ЖК – желчные кислоты  
ИМТ – индекс массы тела  
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности  
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности  
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени  
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит  
ОБ – объем бедер

ОТ – объем талии  
ОХС – общий холестерин  
СД – сахарный диабет  
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа  
СЖК – свободные жирные кислоты  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ТГ – триглицериды  
УДХК – урсодезоксихолевая кислота  
FLI (Fatty Liver Index) – индекс жировой дистрофии печени  
 $HbA_{1c}$  – гликированный гемоглобин  
HSI (Hepatic Steatosis Index) – индекс стеатоза печени

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lazo M, Solga S, Horská A, et al. Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33:2156-63. DOI:10.2337/dc10-0856
2. Musso G, Gambino R, Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. *Obes Rev*. 2010;11:430-45. DOI:10.1111/j.1467-789X.2009.00657.x
3. Маевская М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т., и др. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. *Терапевтический архив*. 2022;94(2):216-53 [Maevskaya MV, Kotovskaya YuV, Ivashkin VT, et al. The National Consensus statement on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and main comorbidities. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(2):216-53 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.02.201363
4. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Кейян В.А., и др. Оценка стеатоза печени с помощью неинвазивного метода: миф или реальность? *Доктор.Ру. Гастроэнтерология*. 2015;12(113):57-64 [Bakulin IG, Sandler YuG, Keiyan VA, et al. Noninvasive assessment of hepatic steatosis: myth or reality? *Doctor.ru. Gastroenterology*. 2015;12(113):57-64 (in Russian)].
5. Lupșor-Platon M, Ștefănescu H, Mureșan D, et al. Noninvasive assessment of liver steatosis using ultrasound method. *Med Ultrason*. 2014;16(3):236-45. DOI:10.11152/mu.2013.2066.163.1mlp
6. Кашенко В.А., Мицинская А.И., Соколов А.Ю., и др. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: возможности терапевтического лечения. *Сибирское медицинское обозрение*. 2020;3:20-9 [Kaschenko VA, Mitsinskaya AI, Sokolov AY, et al. Obesity and non-alcoholic fatty liver disease: therapeutic options. *Siberian Medical Review*. 2020;3:20-9 (in Russian)]. DOI:10.20333/2500136-2020-3-20-29
7. Mahfood Haddad T, Hamdeh S, Kanmanthareddy A, Alla VM. Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of clinical cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11(Suppl. 1):S209-16. DOI:10.1016/j.dsx.2016.12.033
8. Ratzu V, de Ledinghen V, Oberti F, et al. FRESGUN. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2011;54(5):1011-9. DOI:10.1016/j.jhep.2010.08.030
9. Simental-Mendía LE, Simental-Mendía M, Sánchez-García A, et al. Impact of ursodeoxycholic acid on circulating lipid concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):88. DOI:10.1186/s12944-019-1041-4
10. Sánchez-García A, Sahebkar A, Simental-Mendía M, Simental-Mendía LE. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res*. 2018;135:144-9. DOI:10.1016/j.phrs.2018.08.008
11. Shima KR, Ota T, Kato K, et al. Ursodeoxycholic acid potentiates dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin by enhancing glucagon-like peptide-1 secretion in patients with type 2 diabetes and chronic liver disease: a pilot randomized controlled and add-on study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2018;6(1):e000469. DOI:10.1136/bmjdr-2017-000469
12. Wu P, Zhao J, Guo Y, et al. Ursodeoxycholic acid alleviates nonalcoholic fatty liver disease by inhibiting apoptosis and improving autophagy via activating AMPK. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;529(3):834-8. DOI:10.1016/j.bbrc.2020.05.128
13. Trauner M, Claudel T, Fickert P, et al. Bile acids as regulators of hepatic lipid and glucose metabolism. *Dig Dis*. 2010;28(1):220-4. DOI:10.1159/000282091
14. Драпкина О.М., Фомичева Е.И. Мембранный рецептор желчных кислот TGR5 – новая мишень в изучении метаболических воспалительных и опухолевых заболеваний. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(3):344-50 [Drapkina OM, Fomicheva EI. Membrane bile acid receptor TGR5-A new target in the study of metabolic, inflammatory and neoplastic diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(3):344-50 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-3-344-350
15. Zhang Y, Lee FY, Barrera G. Activation of the nuclear receptor FXR improves hyperglycemia and hyperlipidemia in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(4):1006-11. DOI:10.1073/pnas.0506982103
16. Duran-Sandoval D, Cariou B, Percevault F, et al. The farnesoid receptor X modulates carbohydrate metabolism in the liver during the transition from fasting to resuming nutrition. *J Biol Chem*. 2005;280:29971-9. DOI:10.1074/jbc.M501931200
17. Ma K, Saha PK, Chan L, Moore DD. Farnesoid X receptor is essential for normal glucose homeostasis. *J Clin Invest*. 2006;116:1102-9. DOI:10.1172/JCI25604

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.02.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Эндоскопический и морфометрический анализ редукции острого воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка на фоне терапии препаратом Регастим Гастро

Н.В. Барышникова<sup>1-3</sup>, Ю.П. Успенский<sup>1,2</sup>, Ю.А. Фоминых<sup>1,2</sup>, С.В. Петленко<sup>4</sup>, В.А. Заплутанов<sup>5</sup>, В.А. Апрятина<sup>6</sup>, А.А. Краснов<sup>7</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

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

<sup>3</sup>ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» Минобрнауки России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>4</sup>ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства России», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>5</sup>АННО ВО «Научно-исследовательский центр «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>7</sup>ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена» Минобрнауки России, Санкт-Петербург, Россия

## Аннотация

**Цель.** Проанализировать противовоспалительную эффективность Регастим Гастро (альфа-глутамил-триптофан) в лечении больных хроническим атрофическим гастритом по данным эндоскопического и морфометрического исследований.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ результатов эндоскопического (фиброгастродуоденоскопия – ФГДС) и гистологического (морфометрия) исследований у 80 пациентов с диагнозом хронического атрофического гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*, с сочетанием зон атрофии и очагов острого воспаления, по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования: 43 пациента принимали Регастим Гастро, 37 пациентов – плацебо. Заключение ФГДС были структурированы в форме стандартизированной шкалы, с оценкой критериев в баллах (от 0 до 3): толщина складок, гиперемия, отек слизистой оболочки желудка (СОЖ), наличие признаков атрофии, метаплазии, выраженность эрозивного процесса. Сумму баллов по всем критериям использовали для оценки динамики воспалительного процесса: положительная динамика, отсутствие динамики, патологический процесс прогрессирует. Результаты эндоскопического исследования сопоставляли с данными морфометрии (количество клеток воспалительного пула на 1 мм<sup>2</sup> СОЖ). Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 12.

**Результаты.** По данным ФГДС до терапии гиперемия СОЖ присутствовала у 82,5%, отек – у 53,8%, эрозии – у 17,5%, признаки метаплазии – у 12,5% пациентов. На фоне терапии выявлено статистически значимое снижение выраженности отека СОЖ ( $p=0,008$ ), общей совокупности признаков острого воспалительного процесса ( $p=0,006$ ), снижение доли исходов с негативной динамикой воспалительного процесса ( $p=0,038$ ). Выявлены статистически значимые ( $p<0,05$ ) корреляции между ФГДС-показателями воспаления и количеством нейтрофильных, эозинофильных гранулоцитов, макрофагов и лимфоцитов на 1 мм<sup>2</sup>.

**Заключение.** Регастим Гастро способствует значимому уменьшению выраженности воспалительного процесса согласно оценке результатов ФГДС и морфометрии. Его можно рекомендовать в качестве препарата комплексной терапии хронического гастрита для повышения эффективности и уменьшения рисков прогрессирования воспаления.

**Ключевые слова:** воспаление, противовоспалительные средства, альфа-глутамил-триптофан, Регастим Гастро, атрофический гастрит, *Helicobacter pylori*

**Для цитирования:** Барышникова Н.В., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Петленко С.В., Заплутанов В.А., Апрятина В.А., Краснов А.А. Эндоскопический и морфометрический анализ редукции острого воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка на фоне терапии препаратом Регастим Гастро. Терапевтический архив. 2023;95(4):322–326. DOI: 10.26442/00403660.2023.04.202147

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Успенский Юрий Павлович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии им. В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО СПбГПМУ, проф. каф. внутренних болезней стоматологического фак-та ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». Тел.: +7(921)315-27-61; e-mail: uspenskiy65@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6434-1267

**Yury P. Uspenskiy.** E-mail: uspenskiy65@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6434-1267

**Барышникова Наталья Владимировна** – канд. мед. наук, доц., мл. науч. сотр. лаб. медико-социальных проблем педиатрии ФГБОУ ВО СПбГПМУ, доц. каф. внутренних болезней стоматологического фак-та ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова», науч. сотр. лаб. молекулярной микробиологии ФГБНУ ИЭМ. ORCID: 0000-0001-7429-0336

✉ **Natalia V. Baryshnikova.** ORCID: 0000-0001-7429-0336

**Фоминых Юлия Александровна** – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии им. В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО СПбГПМУ, доц. каф. внутренних болезней стоматологического фак-та ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0002-2436-3813

**Yulia A. Fominykh.** ORCID: 0000-0002-2436-3813

**Петленко Сергей Викторович** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НКЦТ им. акад. С.Н. Голикова». ORCID: 0000-0002-2752-4598

**Sergey V. Petlenko.** ORCID: 0000-0002-2752-4598

## Endoscopic and morphometric analysis of the reduction of acute inflammatory process in the gastric mucosa after therapy with Regasthym Gastro

Natalia V. Baryshnikova<sup>1-3</sup>, Yuri P. Uspenskiy<sup>1,2</sup>, Yulia A. Fominykh<sup>1,2</sup>, Sergey V. Petlenko<sup>4</sup>, Vasilii A. Zaplutanov<sup>5</sup>, Vera A. Apryatina<sup>6</sup>, Alexey A. Krasnov<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup>Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

<sup>4</sup>Golikov Research Clinical Center of Toxicology, Saint Petersburg, Russia;

<sup>5</sup>Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, Saint Petersburg, Russia;

<sup>6</sup>Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>7</sup>Herzen Russian State Pedagogical University, Saint Petersburg, Russia

### Abstract

**Aim.** To analyze the anti-inflammatory efficacy of Regasthym Gastro (alpha-glutamyl-tryptophan) in the treatment of patients with chronic atrophic gastritis according to endoscopic and morphometric studies.

**Materials and methods.** As part of a double-blind placebo-controlled study, the results of gastroscopy and histological (morphometric) studies were retrospective analyzed in 80 patients diagnosed with chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* in exacerbation: 43 patients took Regasthym Gastro, 37 patients – placebo. The conclusions of the gastroscopy were structured in the form of a standardized scale, which included an assessment of criteria in points (from 0 to 3): thickness of folds, hyperemia, edema of the gastric mucosa, the signs of atrophy, metaplasia; the severity of the erosive process. The sum of points according to all criteria was used to assess the dynamics of the inflammatory process: positive dynamics; lack of dynamics; the pathological process is progressing. The results of the endoscopic examination were compared with morphometry data (the number of inflammation pool cells per 1 mm<sup>2</sup> of gastric mucosa). Statistical processing of the results was carried out using the Statistica 12 application software package.

**Results.** According to the gastroscopy, before therapy, hyperemia of the gastric mucosa was present in 82.5%, edema – in 53.8%, erosion – in 17.5%, signs of metaplasia – in 12.5% of patients. After therapy with the investigated drug a statistically significant decrease in the severity of edema of the gastric mucosa ( $p=0.008$ ), the total set of signs of acute inflammatory process ( $p=0.006$ ), a decrease in the proportion of outcomes with negative dynamics of the inflammatory process ( $p=0.038$ ) was revealed. Statistically significant ( $p<0.05$ ) correlations were found between gastroscopy data of inflammation and the number of neutrophil, eosinophil granulocytes, macrophages and lymphocytes per 1 mm<sup>2</sup>.

**Conclusion.** Regasthym Gastro contributes to a significant decrease in the severity of the inflammatory process according to the evaluation of the results of gastroscopy and morphometry. It is possible to recommend the inclusion of this drug in the complex therapy of chronic gastritis to increase the effectiveness and reduce the risks of progression of inflammation.

**Keywords:** inflammation, anti-inflammatory agents, alpha-glutamyl-tryptophan, Regasthym Gastro, atrophic gastritis, *Helicobacter pylori*

**For citation:** Baryshnikova NV, Uspenskiy YuP, Fominykh YuA, Petlenko SV, Zaplutanov VA, Apryatina VA, Krasnov AA. Endoscopic and morphometric analysis of the reduction of acute inflammatory process in the gastric mucosa after therapy with Regasthym Gastro. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2023;95(4):322–326. DOI: 10.26442/00403660.2023.04.202147

### Введение

Хронический гастрит продолжает вызывать у гастроэнтерологов и практикующих врачей других специальностей полемику, связанную как с диагностикой, так и с лечением данного заболевания. В частности, указывается на то, что формулировка диагноза не всегда отражает существенную сторону патоморфологического процесса в слизистой оболочке желудка (СОЖ) [1]. Отмечается, что многие практикующие врачи выставляют диагноз гастрита, опираясь в диагностике преимущественно на клинические признаки желудочной диспепсии, без учета гистологических изменений СОЖ [2–4].

Выделяют проблему несоответствия клинических признаков и эндоскопических данных у пациентов с хроническим гастритом [5]. Например, при серьезных органических изменениях по данным фиброгастроудоденоскопии (ФГДС) могут быть минимально выражены жалобы или

сложность, и полиморфность клинической картины сочетается с «пестротой» изменений при ФГДС, характерных для этапов каскада Correa (от поверхностного воспаления до атрофии и дисплазии), с различной степенью воспалительной инфильтрации СОЖ, а также соседствующими зонами острого воспалительного процесса, очагов дистрофии и атрофии [6–8].

Не менее проблемны вопросы лечения хронического гастрита. Ряд авторов указывают на то, что инфекция *Helicobacter pylori* является этиологическим, а не патогенетическим фактором развития хронического гастрита, поэтому после ее эрадикации сохраняются воспалительный процесс (постэрадикационный гастрит) и риск обострений заболевания, следовательно, после успешного лечения инфекции необходима терапия, нацеленная на уменьшение воспалительных изменений и восстановление СОЖ [9–11]. Более того, каскад Correa, процесс изменений от нормаль-

**Заплутанов Василий Андреевич** – науч. сотр. лаб. фармакологии пептидов АННО ВО НИЦ СПбИБГ.  
ORCID: 0000-0001-5294-6533

**Апратина Вера Анатольевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. нейробиологии и молекулярной фармакологии Института трансляционной биомедицины ФГБОУ ВО СПбГУ.  
ORCID: 0000-0002-9819-6835

**Краснов Алексей Александрович** – д-р мед. наук, доц. каф. медико-валеологических дисциплин ФГБОУ ВО «РГПУ им. А.И. Герцена».  
ORCID: 0000-0002-8732-6390

**Vasilii A. Zaplutanov.** ORCID: 0000-0001-5294-6533

**Vera A. Apryatina.** ORCID: 0000-0002-9819-6835

**Alexey A. Krasnov.** ORCID: 0000-0002-8732-6390



ной СОЖ к воспалению и неоплазии, относится к общепатологическим и не зависит от причинного фактора [12], т.е. будет развиваться не только при инвазии *H. pylori*, но и при действии других этиологических факторов.

Переломным этапом в этом каскаде можно считать атрофию СОЖ, рассматриваемую, с одной стороны, как конечная стадия воспалительного процесса в желудке, ключевой характеристикой которого является нарушение морфологической структуры и убыль желез с замещением их фиброзной тканью, а с другой – как первый шаг к развитию рака желудка [12, 13]. Кроме того, ряд ученых считают тяжелой атрофию СОЖ точкой невозврата в этом каскаде [12]. Следовательно, крайне важно предпринимать все усилия для максимально раннего выявления атрофии, а также применять дополнительные терапевтические методики, обеспечивающие ее регресс и способствующие восстановлению функционирования и структуры СОЖ, с учетом рисков прогрессирования заболевания в постэрадикационный период [14].

С целью комплексной оценки эффективности противовоспалительной терапии хронического атрофического гастрита в постэрадикационный период препаратом Регастим Гастро (альфа-глутамил-триптофан, порошок для приготовления геля для приема внутрь) проанализированы результаты лечения, полученные с помощью эндоскопического и морфологического методов обследования, у пациентов с сочетанием зон атрофии и очагов острого воспаления.

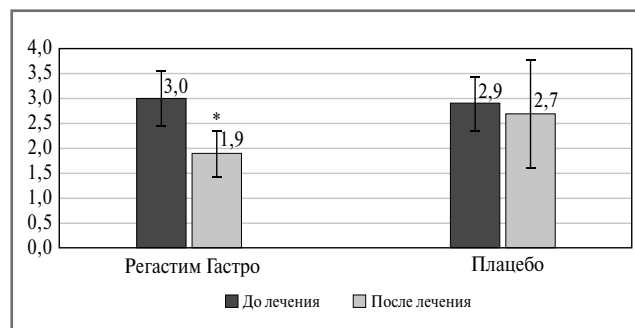
## Материалы и методы

В рамках ретроспективного анализа данных рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценены результаты лечения 80 пациентов (группа принимавших Регастим Гастро – 43 пациента, принимавших плацебо – 37) с признаками обострения воспалительного процесса СОЖ. Все участники имели ранее установленный диагноз хронического атрофического гастрита, ассоциированного с *H. pylori*, и предварительно прошли курс эрадикационной терапии.

В течение 10 дней проводили эрадикационную терапию (блокаторы протонной помпы – омепразол в капсулах по 20 мг 2 раза в день 10 дней) и антибиотикотерапию (Флемоксин Сольютаб в таблетках по 1000 мг 2 раза в день первые 5 дней и Клацид в таблетках по 500 мг 2 раза в день в течение следующих 5 дней), после которых назначали курс исследуемого препарата или плацебо на 28 дней. Пациенты принимали Регастим Гастро и плацебо в виде свежеприготовленного геля внутрь (по 3 г порошка для приготовления геля) 2 раза в сутки, утром за 20–30 мин до приема пищи и вечером перед сном, не ранее чем через 1 ч после приема пищи.

Всем обследованным пациентам дважды выполняли ФГДС, до эрадикационной терапии и после окончания курса Регастим Гастро/плацебо, с прицельной биопсией антрального отдела желудка из зоны атрофии (2 биоптата) и последующими морфологическим и морфометрическим анализами биоптатов.

Медицинские заключения ФГДС были структурированы с помощью стандартизированной шкалы, включавшей следующие критерии: толщина складок, гиперемия, отек СОЖ, эндоскопические признаки атрофии, метаплазии, выраженность эрозивного процесса. Критерии оценивали в условных единицах (баллах): 0 – отсутствие признака, 1 – признак слабо выражен, 2 – признак умеренно выражен, 3 – признак выражен. Кроме того, подсчитывали сумму баллов по всем критериям у каждого пациента для обобщенного анализа эффективности исследуемого препарата на основе



**Рис. 1. Обобщенная оценка динамики визуальных признаков воспаления СОЖ до и после терапии Регастим Гастро/плацебо (суммарная оценка параметров).**

*Примечание.* Представлены средние значения показателя с 95% доверительным интервалом в баллах (ось ординат); \* $p < 0,01$  по сравнению с исходными данными.

**Fig. 1. A generalized assessment of the dynamics of visual signs of inflammation of the gastric mucosa before and after Regastim Gastro/placebo therapy (a summary assessment of the parameters).**

*Note:* the average values of the indicator with 95% confidence intervals, expressed in points (ordinate axis), are presented. \* $p < 0.01$  compared to the original data.

ранговой оценки динамики патологического воспалительного процесса, отраженной в заключении ФГДС: положительная динамика, отсутствие динамики, патологический процесс прогрессирует (в тех случаях, когда исходы могли быть однозначно определены по данным ФГДС).

Результаты эндоскопического исследования сопоставляли с данными морфометрии. Они включали определение/подсчет количества клеток воспалительного пула на 1 мм<sup>2</sup> СОЖ (нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов, макрофагов, лимфоцитов, плазмочитов).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 12. Оценку эффективности препарата Регастим Гастро осуществляли двумя типами контроля: сравнение с исходным состоянием (по критерию Уилкоксона для связанных выборок), сравнение результатов терапии в группе пациентов, принимавших Регастим Гастро, и в группе плацебо (по критерию Манна-Уитни для несвязанных выборок). Оценку частотных показателей проводили с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона, при необходимости применяли поправку Йейтса и точный критерий Фишера. Корреляционный анализ выполняли методом ранговой корреляции Спирмена.

## Результаты

Анализ данных ФГДС до назначения терапии показал гиперемия СОЖ различной выраженности и локализации у 66 (82,5%) обследованных пациентов, отек – у 43 (53,8%), эрозии отмечены у 14 (17,5%), признаки метаплазии по данным ФГДС – у 10 (12,5%), эндоскопические признаки атрофии – у 100% больных.

Оценивая динамику воспалительного процесса при использовании препарата Регастим Гастро, удалось выявить статистически значимое снижение отека СОЖ на 25,0% ( $T=45,0$ ;  $z=2,65$ ;  $p=0,008$ ), а также суммы признаков острого воспалительного процесса (гиперемии, отека СОЖ, метаплазии, выраженности эрозивного процесса;  $T=139,0$ ;  $z=2,7$ ;  $p=0,006$ ) в СОЖ на 36,7% (при сравнении с показателями исходного состояния); **рис. 1.**

**Таблица 1. Сравнение исходов воспалительного процесса СОЖ в группах исследования****Table 1. Comparison of the outcomes of the gastric mucosa inflammation in the study groups**

|                     | Регастим Гастро, абс. (%) | Плацебо, абс. (%) | <i>P</i>     |
|---------------------|---------------------------|-------------------|--------------|
| Улучшение состояния | 12 (41,4)                 | 8 (27,6)          | 0,2692       |
| Отсутствие динамики | 15 (51,7)                 | 13 (44,8)         | 0,5992       |
| Ухудшение состояния | 2 (6,9)                   | 8 (27,6)          | <b>0,038</b> |
| Всего               | 29 (100)                  | 29 (100)          | –            |

Кроме того, выявлено статистически значимое снижение доли исходов с негативной динамикой патологического процесса ( $\chi^2=4,35$ ;  $p=0,038$ ), которые составили 6,9% в группе принимавших Регастим Гастро (табл. 1). Увеличение доли исходов с положительной динамикой в группе принимавших препарат по сравнению с группой плацебо, таким образом, составило 13,8%.

Оценивая динамику редукции воспалительного процесса, следует отметить, что она проходила на фоне эрадикационной терапии, которую получали все пациенты, в том числе включенные в группу принимавших плацебо. Вместе с тем в современной научной литературе отмечают, что эрадикационная терапия сама по себе способствует уменьшению интенсивности воспалительного процесса [15, 16]. Таким образом, лица, получавшие плацебо, находились под воздействием фактора, который способствовал редукции воспалительного процесса. Еще более значимый его регресс на фоне приема препарата Регастим Гастро позволяет рассматривать данный препарат как фактор, повышающий качество и эффективность эрадикационной терапии.

Для оценки взаимосвязи макрокартины воспалительного процесса с гистологическими (морфометрическими) проявлениями воспаления на клеточном уровне проведен корреляционный анализ (ранговая корреляция Спирмена) показателей воспалительного процесса в баллах по данным ФГДС и данных морфометрии (в частности, таких параметров, как число нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов, макрофагов, лимфоцитов, плазмоцитов на 1 мм<sup>2</sup> СОЖ), полученных в том же клиническом исследовании (табл. 2) [17].

Данные таблицы свидетельствуют о статистически значимых ( $p<0,05$ ) корреляциях между ФГДС-показателями воспалительного процесса и параметрами морфометрии. Таким образом, результат оценки ФГДС-признаков воспа-

лительного процесса имеет высокую степень соответствия данным гистологического исследования биоптатов (морфометрии).

## Закключение

Улучшение качества противовоспалительной терапии при хронических гастритах и сопутствующих острых заболеваниях СОЖ имеет несомненную клиническую значимость. В рамках настоящего исследования оценен противовоспалительный эффект препарата Регастим Гастро, применявшегося после эрадикационной терапии. В результате системной оценки проявлений воспалительного процесса по данным ФГДС и морфометрии отмечено значимое уменьшение его выраженности на фоне приема препарата. При комплексном лечении пациентов с хроническим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*, Регастим Гастро будет способствовать минимизации проявлений постэрадикационного гастрита и закреплять противовоспалительный эффект антихеликобактерной терапии. В лечении же хронического гастрита, не ассоциированного с *H. pylori*, противовоспалительное действие изучаемого препарата может обеспечить эффективное и полное купирование симптомов, а также создать условия для полноценного восстановления СОЖ. Своевременное устранение этиологических факторов хронического гастрита и купирование воспаления будут оказывать тормозящее воздействие на патологический каскад *COGga*, что можно рассматривать как метод ранней профилактики рака желудка.

Все перечисленное позволяет рекомендовать Регастим Гастро в качестве препарата комплексной терапии хронического гастрита для повышения эффективности лечения, а также уменьшения рисков прогрессирования воспаления до необратимых изменений.

**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

**Таблица 2. Результаты корреляционного анализа результатов эндоскопического и морфометрического исследований****Table 2. Results of correlation analysis of endoscopic and morphometric examinations results**

| ФГДС-признаки/<br>Морфометрические<br>показатели | Нейтрофилы | Эозинофилы | Макрофаги | Лимфоциты | Плазмоциты |
|--------------------------------------------------|------------|------------|-----------|-----------|------------|
| Толщина складок                                  | 0,032665   | 0,093264   | -0,004954 | 0,133549  | 0,046017   |
| Гиперемия                                        | 0,209017*  | 0,272195*  | 0,142235  | 0,252885* | 0,157637   |
| Отек                                             | 0,161742*  | 0,212350*  | 0,083904  | 0,191583* | -0,004857  |
| Эрозии                                           | 0,192769*  | 0,295834*  | 0,167968* | 0,159734* | 0,109469   |
| Сумма признаков<br>воспаления                    | 0,278674*  | 0,367569*  | 0,185903* | 0,325769* | 0,144819   |

\* $p<0,05$  – значимость корреляционных связей.

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 АО «МБНПК «Цитомед»» на основании данных III фазы клинического ис-

следования. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

**Funding source.** This study was supported by JSC «CYTOMED» based on data from a phase III clinical trial. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

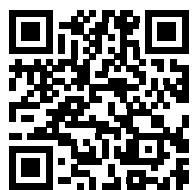
#### Список сокращений

СОЖ – слизистая оболочка желудка  
ФГДС – фиброгастроудоденоскопия

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Хронический гастрит: современные представления, принципы диагностики и лечения. *РМЖ*. 2001;2:54 [Ivashkin VT, Lapina TL. Chronic gastritis: modern concepts, principles of diagnosis and treatment. *RMZh*. 2001;2:54 (in Russian)].
2. Красильникова П.Л., Филимонов С.Н., Плотникова Е.Ю. Роль этиологических факторов в развитии хронического гастрита и рака желудка у жителей крупного промышленного центра Западной Сибири. *Медицина в Кузбассе*. 2019;18(2):70-5 [Krasilnikova PL, Filimonov SN, Plotnikova EYu. Role of etiological factors in the development of chronic gastritis and stomach cancer in residents of a large industrial center of Western Siberia. *Medicine in Kuzbass*. 2019;18(2):70-5 (in Russian)].
3. Минушкин О.Н. Хронический гастрит: представления, диагностика, лечебные подходы. *Медицинский совет*. 2007;3:71-6 [Minushkin ON. Chronic gastritis: representations, diagnostics, therapeutic approaches. *Meditsinskii sovet*. 2007;3:71-6 (in Russian)].
4. Циммерман Я.С. Стойкие заблуждения современной гастроэнтерологии. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016;25(5):5-13 [Zimmerman YaS. Persistent misconceptions of modern gastroenterology. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2016;25(5):5-13 (in Russian)].
5. Голофеевский В.Ю. Размышления о природе и общих закономерностях морфогенеза хронического гастрита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;148(12):76-81 [Golofeevskii VYu. Reflections about the nature and general pattern of morphogenesis a chronic gastritis. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2017;148(12):76-81 (in Russian)].
6. Короткевич А.Г., Аксенов П.В. К эндоскопической классификации хронических гастритов. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;152(4):53-9 [Korotkevich AG, Aksenov PV. To endoscopic classification of chronic gastritis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;152(4):53-9 (in Russian)].
7. Correa P. Chronic gastritis: a clinico-pathological classification. *Am J Gastroenterol*. 1988;83(5):504-9.
8. Correa P. Gastric cancer: overview. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013;42(2):211-7. DOI:10.1016/j.gtc.2013.01.002
9. Вялов С.С. Хронический гастрит: клинические варианты и лечение. *Consilium Medicum*. 2017;19(8):103-9 [Vialov SS. Chronic gastritis: clinical variants and treatment. *Consilium Medicum*. 2017;19(8):103-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075-1753\_19.8.103-109
10. Кононов А.В. Helicobacter pylori и воспаление: иллюзия решенных проблем. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2003;3(прил. 19):39-45 [Kononov AV. Helicobacter pylori and inflammation: the illusion of solved problems. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2003;3(Suppl. 19):39-45 (in Russian)].
11. Ливзан М.А., Кононов А.В., Мозговой С.И. Постэрадикационный период хронического гастрита, ассоциированного с инфекцией Helicobacter pylori. *Consilium Medicum*. 2008;10(8):15-20 [Livzan MA, Kononov AV, Mozgovoy SI. Post-eradication period of chronic gastritis associated with Helicobacter pylori infection. *Consilium Medicum*. 2008;10(8):15-20 (in Russian)].
12. Ливзан М.А., Гаус О.В., Мозговой С.И. Хронический атрофический гастрит: тактика курации пациента. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021;5(6):427-32 [Livzan MA, Gaus OV, Mozgovoy SI. Chronic atrophic gastritis: patient management. *Russian Medical Inquiry*. 2021;5(6):427-32 (in Russian)]. DOI:10.32364/2587-6821-2021-5-6-427-432
13. Павлович И.М., Голофеевский В.Ю., Калиновский В.П. Хронический атрофический гастрит: особенности морфологической структуры и пепсинообразующей функции. *Вопросы онкологии*. 2006;52(3):353-6 [Pavlovich IM, Golofeevskii VYu, Kalinovskii VP. Chronic atrophic gastritis: morphological features and pepsin formation function. *Voprosy Onkologii*. 2006;52(3):353-6 (in Russian)].
14. Shatila M, Thomas AS. Current and Future Perspectives in the Diagnosis and Management of Helicobacter pylori Infection. *J Clin Med*. 2022;11(17):5086. DOI:10.3390/jcm11175086
15. Ito M, Tanaka S, Kamada T, et al. Causal role of Helicobacter pylori infection and eradication therapy in gastric carcinogenesis. *World J Gastroenterol*. 2006;12(1):10-6. DOI:10.3748/wjg.v12.i1.10
16. Wei Y, Jiang C, Han Y, et al. Characteristics and background mucosa status of early gastric cancer after Helicobacter pylori eradication: A narrative review. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(48):e31968. DOI:10.1097/MD.00000000000031968
17. Барышникова Н.В., Успенский Ю.П., Калинина Е.Ю., и др. Эффективность альфа-глутамил-триптофана в купировании воспаления у больных хроническим атрофическим гастритом, ассоциированным с Helicobacter pylori. *Доказательная гастроэнтерология*. 2022;11(4):15-21 [Baryshnikova NV, Uspenskiy YuP, Kalinina EYu, et al. Alpha-glutamyl-tryptophan decreases inflammation in mucosa of patients with Helicobacter pylori associated atrophic gastritis. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2022;11(4):15-21 (in Russian)]. DOI:10.17116/dokgastro20221104115

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.03.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Возможности длительного лечения морфологически верифицированного миокардита: успехи и вероятные ошибки

О.В. Благова<sup>✉</sup>, И.Н. Алиева, В.А. Куликова, <sup>A.B. Недоступ</sup>, Е.А. Коган, В.П. Седов, Д.А. Парфенов, А.Н. Воловченко, Н.Д. Саркисова

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

## Аннотация

Диагностика и лечение миокардита могут представлять существенные трудности, включая определение показаний к трансплантации сердца. Представлена 6-летняя история болезни и лечения пациента 54 лет с тяжелым морфологически верифицированным вирус-негативным лимфоцитарным миокардитом и системными проявлениями (геморрагический васкулит в дебюте) в сочетании с умеренным коронарным атеросклерозом, который регрессировал по данным повторной коронарографии. На протяжении 5 лет проводилась иммуносупрессивная терапия метилпреднизолоном и азатиоприном, в результате которой достигнуто существенное улучшение. Повторные эпизоды с рецидивами мерцательной аритмии требовали коррекции базисной терапии, проведения плазмафереза, течение заболевания осложнилось развитием тиреотоксикоза, полиорганной дисфункции; аутопсия показала сохранение активности миокардита. Заболевание протекает хронически и требует пересмотра стратегии лечения на каждом этапе болезни.

**Ключевые слова:** хронический вирус-негативный лимфоцитарный миокардит, антикардиальные антитела, эндомикардиальная биопсия, иммуносупрессивная терапия, плазмаферез

**Для цитирования:** Благова О.В., Алиева И.Н., Куликова В.А., Недоступ А.В., Коган Е.А., Седов В.П., Парфенов Д.А., Воловченко А.Н., Саркисова Н.Д. Возможности длительного лечения морфологически верифицированного миокардита: успехи и вероятные ошибки. Терапевтический архив. 2023;95(4):327–334. DOI: 10.26442/00403660.2023.04.202156

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## CASE REPORT

## Long-term treatment of morphologically verified myocarditis: successes and probable errors. Case report

Olga V. Blagova<sup>✉</sup>, Indira N. Alieva, Victoria A. Kulikova, <sup>Alexander V. Nedostup</sup>, Evgeniya A. Kogan, Vsevolod P. Sedov, Dmitry A. Parfenov, Alexey N. Volovchenko, Natalia D. Sarkisova

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

## Abstract

Diagnosis and treatment of myocarditis can be challenging, including determining indications for heart transplantation. We present a 6-year medical history of a 54 years old patient with severe morphologically verified viral-negative lymphocytic myocarditis and systemic manifestations (onset of hemorrhagic vasculitis) combined with moderate coronary atherosclerosis, which regressed according to repeated coronary angiography. For 5 years, the patient received immunosuppressive therapy with methylprednisolone and azathioprine with a significant improvement. Repeated relapses of atrial fibrillation required correction of basic therapy and plasmapheresis. The disease was complicated by thyrotoxicosis and multi-organ dysfunction; the autopsy showed persistent myocarditis activity. The myocarditis is a chronic condition and requires a review of the treatment strategy at each stage.

**Keywords:** chronic virus-negative lymphocytic myocarditis, anti-cardiac antibodies, endomyocardial biopsy, immunosuppressive therapy, plasmapheresis

**For citation:** Blagova OV, Alieva IN, Kulikova VA, Nedostup AV, Kogan EA, Sedov VP, Parfenov DA, Volovchenko AN, Sarkisova ND. Long-term treatment of morphologically verified myocarditis: successes and probable errors. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(4):327–334. DOI: 10.26442/00403660.2023.04.202156

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Благова Ольга Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. Тел.: +7(916)834-91-69; e-mail: blagovao@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5253-793X

Алиева Индира Нуховна – канд. мед. наук, врач-кардиолог отделения кардиологии Факультетской терапевтической клиники им. В.Н. Виноградова. ORCID: 0000-0002-3338-0762

Куликова Виктория Александровна – канд. мед. наук, ассистент каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-9255-5542

<sup>A.B. Недоступ Александр Викторович</sup> – д-р мед. наук, проф., науч. сотр. НИО кардиологии. ORCID: 0000-0002-5426-3151

Коган Евгения Александровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. патологической анатомии им. акад. А.И. Струкова Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-1107-3753

<sup>✉</sup>Olga V. Blagova. E-mail: blagovao@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5253-793X

Indira N. Alieva. ORCID: 0000-0002-3338-0762

Victoria A. Kulikova. ORCID: 0000-0002-9255-5542

<sup>Alexander V. Nedostup</sup>. ORCID: 0000-0002-5426-3151

Evgeniya A. Kogan. ORCID: 0000-0002-1107-3753

Введение

Проблема лечения миокардита остается одной из самых неоднозначных. В течение десятилетий накапливался положительный опыт применения при миокардитах (особенно хронических) кортикостероидов, который оказался недостаточно обобщенным, что повлекло за собой определенный скепсис в эпоху доказательной медицины. На основании единичных исследований эффективности иммуносупрессивной терапии (ИСТ) миокардита сложилось представление, что ИСТ показана при высокоиммунных формах миокардита, а также при вирус-негативном лимфоцитарном миокардите [1].

Эффективность ИСТ у вирус-негативных больных установлена в работах А. Frustaci и соавт. [2, 3], подтверждена другими авторами [4, 5], в том числе при наличии парвовируса B19 [6, 7]. Однако неясны оптимальные дозы препаратов, длительности лечения, возможности использования таргетной терапии, показания к применению методов очистки крови, имплантации устройств и пр. Приводим описание длительной комплексной терапии тяжелого миокардита с анализом актуальных вопросов течения и лечения миокардитов.

Клиническое наблюдение

Пациент К., 54 лет, впервые поступил в Факультетскую терапевтическую клинику (ФТК) 25.10.2013 с жалобами на одышку при небольшой нагрузке и в положении лежа, увеличение живота, кожный зуд, периодические отеки ног, мелкоточечную сыпь на коже голеней.

Из анамнеза жизни: родители предположительно страдали ишемической болезнью сердца (отец умер в 67 лет, ставился диагноз «большого сердца», мать умерла в 70 лет). Служил в армии, работал водителем, слесарем. Курил до

45 лет. Страдал рецидивирующим подагрическим артритом, мочекаменной болезнью.

Из анамнеза заболевания: в 2009 г. (в 50 лет) при эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлена минимальная дилатация левых камер сердца, фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) 45%. С мая 2013 г. после простуды стал отмечать одышку при умеренной нагрузке, увеличение живота, отеки ног. В больнице г. Раменское зафиксирована устойчивая мерцательная аритмия (МА). Проводилась терапия эплереноном, торасемидом, дигоксином, дабигатраном 220 мг/сут без улучшения.

В сентябре 2013 г. находился в ГБУЗ «ГКБ им. Е.О. Мухина». Сохранялась МА, ФВ составила 38%, регистрировалась неустойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ). Состояние расценено как «вторичная кардиомиопатия после острого миокардита». К лечению добавлены амиодарон 400 мг/сут (чреспищеводная ЭхоКГ не проводилась), карведилол, периндоприл. На ЭКГ отмечались трансформация мерцания в трепетание предсердий. За 3 дня до госпитализации в ФТК отметил улучшение самочувствия, однако появилась сыпь на коже голеней. Госпитализирован в ФТК.

При поступлении состояние средней тяжести. Кожные покровы и склеры субиктеричны. На коже обеих голеней – мелкоточечная слабо пальпируемая геморрагическая сыпь. Отеки голеней и стоп. Дыхание жесткое, в базальных отделах выслушиваются пневмосклеротические хрипы. Частота дыхания 18 в минуту. Тоны сердца приглушены, слабый систолический шум на верхушке. Частота сердечных сокращений 76 уд/мин, ритм правильный, артериальное давление 105/70 мм рт. ст. Живот увеличен, мягкий, безболезненный. Печень +1,5 см, селезенка не увеличена.

В стандартных анализах крови – признаки умеренного холестаза и цитолиза, повышение уровней креатинина

Таблица 1. Динамика титров антикардиальных антител больного К. в процессе лечения

|                                  | 10.13 | 04.14 | 10.14 | 05.15 | 12.15 | 09.16 | 10.16 | 03.17 | 06.17 | 10.17 | 05.18 | 11.18 |
|----------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Специфический АНФ                | 1:160 | Нет   | Нет   | 1:40  | 1:160 | 1:40  | 1:40  | 1:40  | 1:40  | 1:80  | 1:40  | 1:40  |
| АТ к эндотелию                   | 1:160 | 1:80  | 1:80  | 1:40  | 1:80  | 1:80  | 1:80  | 1:80  | 1:40  | 1:40  | 1:40  | 1:40  |
| АТ к кардиомиоцитам              | 1:80  | 1:40  | 1:80  | 1:80  | 1:80  | 1:40  | 1:40  | 1:80  | 1:40  | 1:40  | 1:40  | 1:40  |
| АТ к гладкой мускулатуре         | 1:80  | 1:40  | 1:80  | 1:80  | 1:80  | 1:80  | 1:80  | 1:80  | 1:80  | 1:80  | 1:80  | 1:40  |
| АТ к волокнам проводящей системы | 1:160 | 1:80  | 1:80  | 1:80  | 1:160 | 1:160 | 1:80  | 1:80  | 1:80  | 1:80  | 1:80  | 1:80  |

Примечание. АТ – антитела, АНФ – антинуклеарный фактор.

Седов Всеволод Парисович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. лучевой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0003-2326-9347

Парфенов Дмитрий Александрович – канд. мед. наук, зав. отделением интенсивной терапии и реанимации №1 Университетской клинической больницы №1. ORCID: 0000-0003-4145-0158

Воловченко Алексей Николаевич – канд. мед. наук, врач – анестезиолог-реаниматолог отделения интенсивной терапии и реанимации №1 Университетской клинической больницы №1. ORCID: 0000-0002-3220-3895

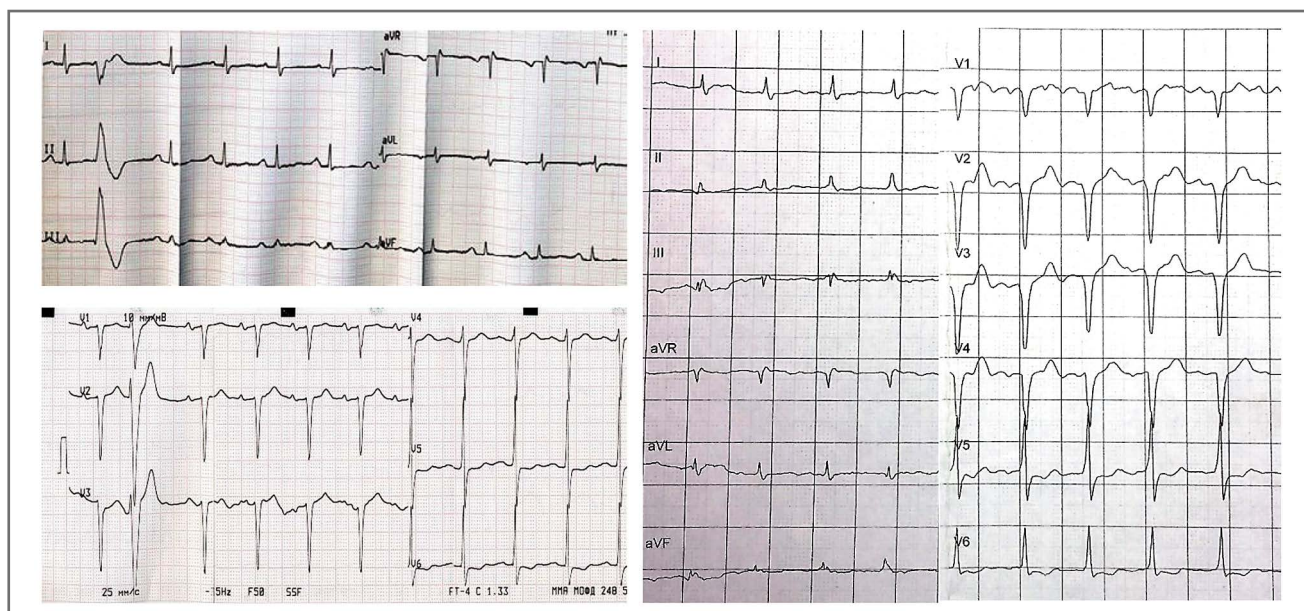
Саркисова Наталья Донатовна – канд. мед. наук, зав. кардиологическим отделением Факультетской терапевтической клиники им. В.Н. Виноградова. ORCID: 0000-0002-5979-1180

Vsevolod P. Sedov. ORCID: 0000-0003-2326-9347

Dmitry A. Parfenov. ORCID: 0000-0003-4145-0158

Alexey N. Volovchenko. ORCID: 0000-0002-3220-3895

Natalia D. Sarkisova. ORCID: 0000-0002-5979-1180



**Рис. 1.** Электрокардиограмма пациента К. от 2013 г. Слева – электрокардиограмма от 22.11.2013 (синусовый ритм, желудочковые extrasystoles), справа – от 05.12.2018 (МА; окончательно сформировались комплексы Q5 в отведениях V<sub>1</sub>–V<sub>IV</sub>). Скорость записи 25 мм/с.

**Fig. 1.** Electrocardiogram (ECG) of patient K. dated 2013. Left – ECG dated 22.11.2013 (sinus rhythm, ventricular extrasystoles); right – ECG dated 05.12.2018 (MA; Q5 complexes in leads V<sub>1</sub>–V<sub>IV</sub> were fully formed). Recording speed 25 mm/s.

(1,75 мг/дл) и мочевой кислоты (615 мкмоль/л) при отсутствии анемии, лейкоцитоза и других общевоспалительных изменений.

Проведена *серодиагностика миокардита* (табл. 1): выявлено значимое повышение титров антикардиальных антител. На электрокардиограмме (рис. 1) – синусовый ритм, частота сердечных сокращений 76 уд/мин, сглаженный зубец T во всех отведениях. При холтеровском мониторировании электрокардиограммы на фоне приема амиодарона и карведилола – синусовый ритм, единичные extrasystoles; ЖТ нет. ST без динамики.

По данным ЭхоКГ (рис. 2, а–д) ЛЖ расширен: конечно-диастолический размер (КДР) 5,9 см; конечно-диастолический объем (КДО) 128 мл; конечно-систолический объем (КСО) 108 мл; толщина стенок ЛЖ не увеличена (8 мм). Систолическая функция ЛЖ значительно снижена: ФВ 23%, dp/dt 659 мм рт. ст., VTI 7,8 см, глобальная деформация –7,7%; нарушений локальной сократимости нет; левое предсердие (ЛП) 134 мл, правое 130 мл, правый желудочек (ПЖ) 4,8 см, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 45 мм рт. ст., митральная и трикуспидальная регургитация II–III степени. Диастолическая функция нарушена по рестриктивному типу: E 91 см/с, A 24 см/с, E/A 3,8, E' 8 см/с, E/E' 11 S 3 см/с.

При мультиспиральной компьютерной томографии сердца кальциевый индекс 1015 ед., атеросклероз коронарных артерий. При перфузионной томосцинтиграфии миокарда дефектов перфузии не выявлено. При коронарографии – 60% стенозы передней межжелудочковой и правой коронарной артерий, от реваскуляризации решено воздержаться.

С учетом четкой связи дебюта заболевания с перенесенной инфекцией, небольшой давности болезни, острого начала с быстрым развитием сердечной недостаточности, высоких титров антикардиальных антител, системных иммунных проявлений (геморрагический васкулит) состояние расценено как подострый инфекционно-иммунный миокардит. Выполнена эндомиокардиальная биопсия

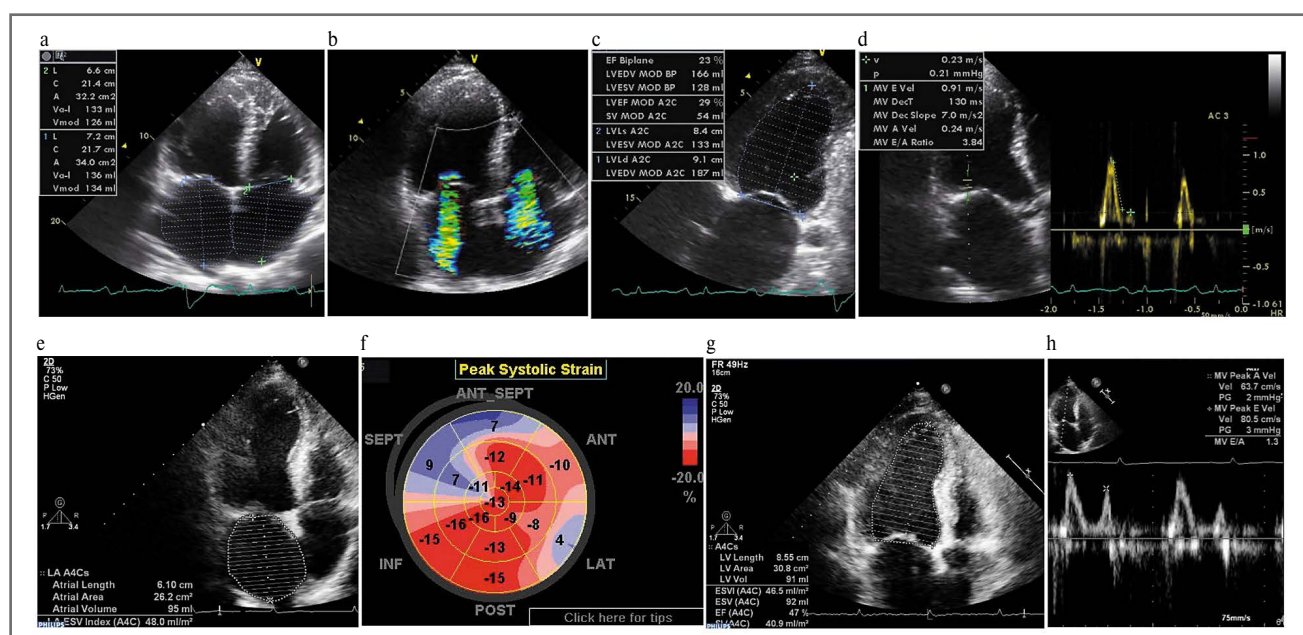
(ЭМБ) ПЖ (рис. 3, а, б): выявлены лимфогистиоцитарные инфильтраты, при иммуногистохимическом исследовании – более 7 CD3-позитивных лимфоцитов и более 14 CD45-позитивных лимфоцитов (рис. 4, верхний ряд). Относительная площадь фиброзной ткани в препаратах достигает 25% (см. рис. 3, с). Таким образом, диагноз миокардита подтвержден. Генома герпетических вирусов, аденовирусов и парвовируса B19 в миокарде не выявлено.

Сохранение стойкой дисфункции миокарда на фоне оптимальной кардиотропной терапии в максимально переносимых дозах явилось показанием к назначению ИСТ. Основной диагноз сформулирован следующим образом: подострый инфекционно-иммунный лимфоцитарный миокардит, вирус-негативный, тяжелого течения, высокой степени активности, с развитием дилатации камер сердца. С 18.11.2013 начата базисная ИСТ Метипредом 24 мг/сут и азатиоприном 75 мг/сут, проводилось также лечение амиодароном 200 мг, карведилолом 3,125 мг, периндоприлом 2,5 мг, ривароксабаном 20 мг, омега-3 20 мг, эплереноном 50 мг, фуросемидом 80–40 мг, аллопуринолом 100 мг, урсодезоксихолевой кислотой 500 мг, аторвастатином 10 мг. В результате лечения отмечено снижение массы тела на 8 кг, заметное уменьшение одышки и живота в объеме, снижение лабораторных признаков холестаза и уровня азотистых шлаков, уменьшение выраженности геморрагической сыпи.

В течение последующих 4 мес одышка уменьшилась до уровня I функционального класса, отсутствовали проявления застоя по большому кругу, вернулся к обычному образу жизни; доза Метипреда постепенно снижалась до поддерживающей 4 мг/сут. При контрольной ЭхоКГ сократились правые камеры сердца, ФВ увеличилась до 40%, уменьшились степень регургитации на клапанах и СДЛА (33 мм рт. ст.).

Через год от начала базисной терапии (октябрь 2014 г.) ФВ ЛЖ составила 47%, объем ЛП уменьшился до 96 мл, правого предсердия – до 45 мл (см. рис. 2, е–h), ПЖ – до 3,4 см, СДЛА нормализовалось, митральная и трикуспидальная регургитация регрессировали до I степени. Сохра-





**Рис. 2.** Эхокардиограммы пациента К. при первой госпитализации в ФТК (октябрь 2013 г., верхние изображения) и через год после начала базисной терапии (нижние изображения). Октябрь 2013 г.: а – выраженное увеличение объемов обоих предсердий; б – тяжелая митральная и трикуспидальная регургитация; в – резкое снижение ФВ ЛЖ (23%); д – грубое нарушение диастолической функции по рестриктивному типу (Е/А 3,6). Октябрь 2014 г.: е – уменьшение объема ЛП в 1,5 раза; ф – значительное улучшение показателей глобальной деформации ЛЖ; г – возрастание ФВ ЛЖ до 47%; нормализация диастолической функции ЛЖ (У/А 1,3).

**Fig. 2.** Echocardiograms of patient K. at the first admission (October 2013, upper images) and a year after the start of basic therapy (lower images). October 2013: а – marked increase in both atrial volumes; б – severe mitral and tricuspid regurgitation; в – severe decrease in left ventricle (LV) ejection fraction (23%); д – severe restrictive diastolic dysfunction (E/A 3.6). October 2014: е – 1.5-fold decrease in left atrial volume; ф – significant improvement in global LV deformity; г – increase in LV ejection fraction to 47%; нормализация диастолической функции ЛЖ (U/A 1.3).

нялся синусовый ритм. Комплексная терапия хронической сердечной недостаточности проводилась непрерывно на протяжении всего периода наблюдения, доза карведилола увеличена до 25 мг/сут, доза периндоприла – до 5 мг/сут.

С учетом стойкой нормализации уровня антикардиальных антител (см. табл. 1) в феврале 2015 г. сделана попытка отмены азатиоприна, однако в декабре в связи с нарастанием титров возобновлен прием азатиоприна 100 мг/сут. Летом 2016 г. на фоне повышенных физических нагрузок, употребления алкоголя и нерегулярного приема препаратов отметил появление и нарастание одышки, отеков, увеличение живота. В сентябре 2016 г. госпитализирован в ФТК.

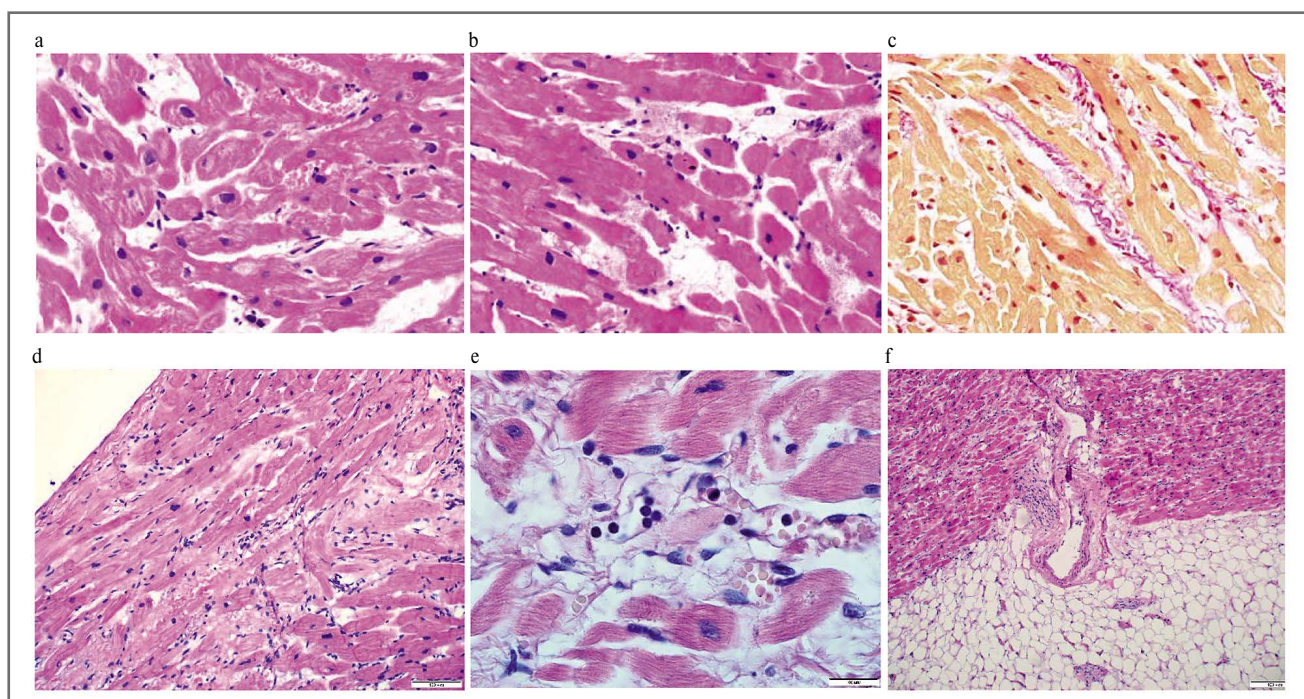
При поступлении на электрокардиограмме – тахисистолическая МА, при холтеровском мониторировании – более 1000 желудочковых экстрасистол, эпизоды медленной ЖТ до 15 QRS. При ЭхоКГ – ФВ 24%, КДР ЛЖ 6,1 см, КДО 182 мл, КСО 138 мл, ЛП 98 мл, ПЖ 4,0 см, митральная и трикуспидальная регургитация II степени, СДЛА 46 мм рт. ст. В анализах крови – умеренный холестаз (общий билирубин 22 мкмоль/л), нарастание уровня креатинина до 1,53 мг/дл, мочевого кислоты до 716 мкмоль/л; тиреотропный гормон 0,6 мкМЕ/мл. В связи с лимфореией исключался тромбоз вен нижних конечностей. Синусовый ритм восстановлен методом электроимпульсной терапии.

С учетом нарастания иммунной активности миокардита и несомненной роли алкоголя в развитии рецидива МА проведен курс плазмафереза (5 процедур, удалено 2570 мл плазмы с тромболойкосом, замещение физиологическим раствором), что сопровождалось снижением титра антикардиальных антител (см. табл. 1). Состояние улучшилось:

несколько возросла ФВ (28%); подавлена желудочковая эктопия, практически купировались отеки. После выписки продолжал прием всех препаратов, доза Метипреда увеличена до 8 мг/сут, азатиоприна – до 150 мг, фуросемида – до 80–60 мг.

В декабре 2016 г. выявлены признаки манифестного тиреотоксикоза, при скintiграфии – картина амиодарониндуцированного тиреотоксикоза II типа (деструктивного). Доза Метипреда увеличена до 16 мг/сут, уровень гормонов постепенно нормализовался с исходом в субклинический гипотиреоз, начата заместительная терапия L-тироксином с увеличением дозы до 75 мкг/сут и нормализацией тиреотропного гормона. При ЭхоКГ от мая 2017 г. ФВ составила 40%. Терапию амиодароном решено продолжить в связи с выраженной гемодинамической значимостью МА, однако в июле 2017 г. в результате чрезмерной физической нагрузки развился рецидив МА, который купирован методом электроимпульсной терапии; на этом фоне вновь отмечено появление преходящих отеков, снижение ФВ до 30%.

До середины 2018 г. самочувствие оставалось удовлетворительным, доза Метипреда снижена до 4 мг/сут. Сохранялся синусовый ритм. В анализах сохранялось лишь небольшое повышение титра специфического антинуклеарного фактора (1:40–1:80; см. табл. 1). С апреля 2018 г. азатиоприн отменен, при ЭхоКГ от июня ФВ составила 31%, КДР ЛЖ 6,3 см, ЛП 138 мл, СДЛА 73 мм рт. ст., обращал на себя внимание некомпактный слой миокарда заднебоковой стенки ЛЖ. С августа 2018 г. эплеренон и периндоприл заменены на сакубитрил-валсартан с постепенным увеличением дозы до 200 мг/сут, доза статинов увеличена до 40 мг/сут. В сентя-



**Рис. 3. Морфологическое исследование миокарда больного К.: ЭМБ ПЖ (октябрь 2013 г., верхние изображения) и посмертное исследование ЛЖ (апрель 2019 г., нижние изображения).** Окраска гематоксилин-эозином (a, b, d-f) и по Ван Гизону (c). 2013 г., ЭМБ ПЖ: a, b – дистрофические изменения кардиомиоцитов, лимфо-гистиоцитарная инфильтрация в интерстиции; c – перимускулярный склероз. 2019 г., аутопсия, исследование ЛЖ: d – выраженная диффузная лимфо-гистиоцитарная инфильтрация; e – тяжелые дистрофические изменения кардиомиоцитов, утрата ими поперечной исчерченности, лизис ядер, лимфоциты в составе инфильтрата; f – диффузная и периваскулярная инфильтрация лимфо-гистиоцитарными элементами, жировая ткань в субэпикардальном слое.

**Fig. 3. Morphological study of the myocardium of patient K.: endomyocardial biopsy of the right ventricle – RV (October 2013, upper images) and postmortem study of the LV (April 2019, lower images).** Hematoxylin-eosin staining (a, b, d-f) and van Gieson's staining (c). 2013, RV endomyocardial biopsy: a, b – dystrophic changes in cardiomyocytes, lymphohistiocytic interstitial infiltration; c – perimysial sclerosis. 2019, autopsy, LV morphology: d – pronounced diffuse lymphohistiocytic infiltration; e – severe dystrophic changes in cardiomyocytes, loss of cross-striation, lysis of nuclei, lymphocytes in the infiltrate; f – diffuse and perivascular infiltration with lymphohistiocytic elements, adipose tissue in the subepicardial layer.

бре 2018 г. – рецидив МА. Отметил усиление одышки, периферические отеки. От дальнейших попыток восстановления синусового ритма решено воздержаться в связи с их бесперспективностью, амиодарон отменен.

В декабре 2018 г. госпитализирован для проведения коронарографии: выявлен лишь 50% стеноз передней межжелудочковой артерии. Показания к реваскуляризации отсутствовали. На фоне монотерапии карведилолом 12,5 мг/сут сохранялась нормосистолия; ФВ ЛЖ составила 34%, митральная регургитация II степени, СДЛА 46 мм рт. ст. С учетом стабилизации уровня антикардиальных антител и отсутствия перспектив существенного улучшения по прошествии 5 лет лечения Метипред постепенно отменен к февралю 2019 г.

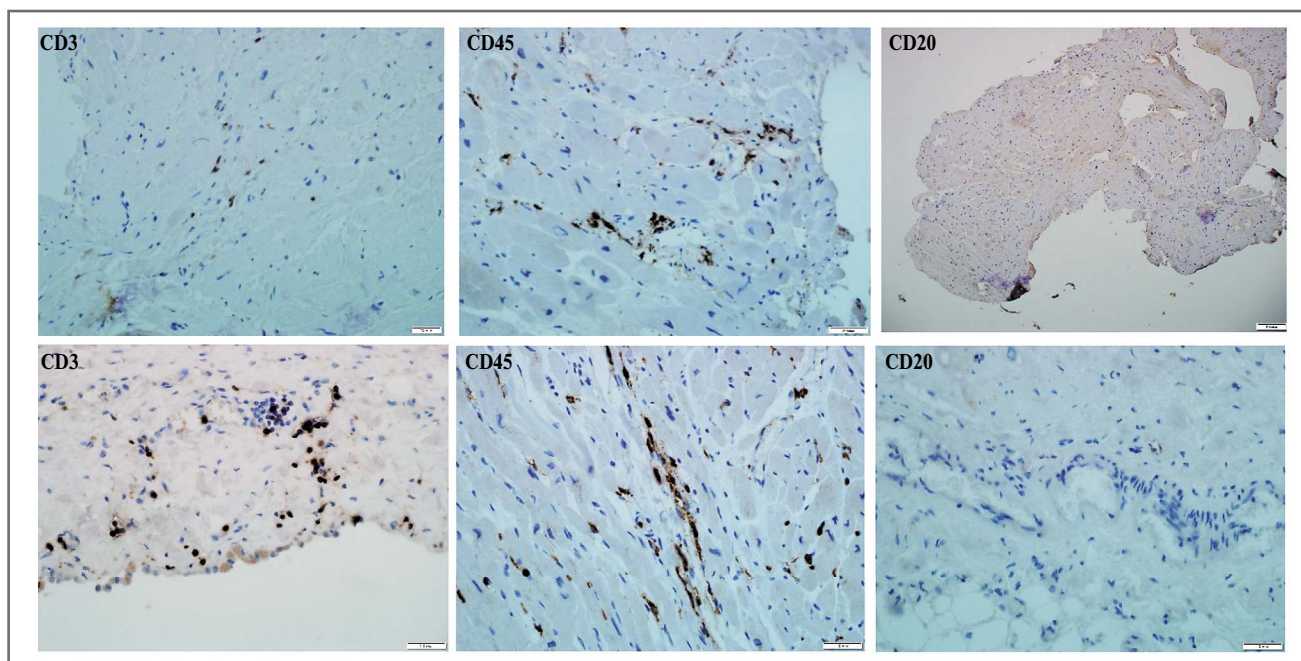
Пациент направлен в ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. В.И. Шумакова» для постановки в лист ожидания на трансплантацию сердца: рекомендовано дообследование (мультиспиральная компьютерная томография, ультразвуковая доплерография и пр.), которое пациент откладывал в связи с сомнениями в целесообразности и эффективности операции. Планировалась госпитализация в ФГК в апреле. Однако с конца февраля по поводу болей в правом плечевом суставе самостоятельно начал прием Анальгина (около 3 нед), заметил

нарастание одышки, отеков, увеличение в объеме живота, гипотонию (несмотря на отмену сакубитрила-валсартана), падение диуреза.

По экстренным показаниям госпитализирован в ФГК 19.03.2019. Тяжесть состояния обусловлена падением сердечного выброса на фоне тахисистолии (ФВ 26%, VTI 7,1–10,3 см, митральная и трикуспидальная регургитация II–III степени) и нарастанием полиорганной недостаточности с временным положительным эффектом от терапии. При явлениях выраженной артериальной гипотонии переведен в отделение интенсивной терапии и реанимации, где начата постоянная кардиотоническая поддержка (Норадреналин, допамин) в нарастающих дозах. Неоднократно консультирован в ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. В.И. Шумакова», проведено дообследование по программе трансплантации сердца, планировался перевод в ФГБУ с подключением экстракорпоральной мембранной оксигенации. Однако в связи с прогрессирующим ухудшением состояния, необходимостью перевода на искусственную вентиляцию легких в переводе отказано; 07.04.2019 констатирована смерть больного К. 60 лет.

При аутопсии диагноз вирус-негативного миокардита полностью подтвержден: при макроскопическом исследовании выявлен крупноочаговый кардиосклероз, при ми-





**Рис. 4.** Иммуногистохимическое исследование миокарда больного К.: ЭМБ ПЖ (октябрь 2013 г., верхние изображения) и посмертное исследование ЛЖ (апрель 2019 г., нижние изображения). Иммуногистохимическое исследование миокарда с антителами к CD3 (левый столбец), CD45 (средний столбец) и CD20-позитивным лимфоцитам. 2013 г. Выявление более 7 CD3-позитивных и более CD45-позитивных лимфоцитов при прижизненном и посмертном исследованиях; отсутствие положительной реакции на CD20-позитивные лимфоциты в обоих случаях.

**Fig. 4.** Immunohistochemical study of the myocardium of patient K.: endomyocardial biopsy of RV (October 2013, upper images) and postmortem study of LV (April 2019, lower images). Immunohistochemical examination of the myocardium with antibodies to CD3 (left column), CD45 (middle column) and CD20-positive lymphocytes; the magnification is indicated in the lower right corner of the images. 2013, identification of more than 7 CD3-positive and more CD45-positive lymphocytes in in vitro and postmortem studies; no positive staining for CD20-positive lymphocytes in both cases.

кроскопии – диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация миокарда с тяжелой дистрофией кардиомиоцитов и лизисом ядер (рис. 3, d–f); большое количество CD3 и CD45-позитивных лимфоцитов (при отсутствии CD20) свидетельствует о сохранении активности миокардита (рис. 4, нижний ряд). Значимого коронарного атеросклероза не обнаружено.

### Обсуждение

Представленное наблюдение ставит ряд трудноразрешимых вопросов, а его неблагоприятный исход заставляет думать о возможных ошибках в процессе лечения. К сожалению, на сегодня мы не можем сказать, что «большой миокардитом не должен умирать» – летальность остается высокой и даже растет (в период 2005–2014 гг. госпитальная летальность при остром миокардите превысила 6% [8]). По хроническому миокардиту статистики практически не существует.

Наш пациент пережил острый период и выписан из первой больницы с диагнозом «вторичная кардиомиопатия после острого миокардита». Термин «кардиомиопатия» в подобном контексте абсолютно утрачивает свое истинное значение, миокардит не закончился и через несколько лет интенсивного лечения. Такая приблизительность диагностики связана с невозможностью широкого использования ЭМБ. По американским данным, частота выполнения ЭМБ «нативных» (не трансплантированных) сердец снизилась с 1,38 на 1 млн человек в 2002 г. до 0,99 в 2014 г. [9]. В России ситуация существенно хуже. Диагноз миокардита не вызывал у нас сомнений, однако именно проведение биопсии

позволило начать лечение. Сведения о «большом сердце» у отца не позволяли исключить генетический фон для развития заболевания.

Особенностями самого миокардита следует считать его исходную тяжесть и системность поражения при отсутствии неспецифических иммунных маркеров в крови (геморрагический васкулит в дебюте, деструктивный тиреоидит в последующем). Тиреотоксикоз сам по себе вызывает воспалительные реакции в миокарде и, несомненно, внес вклад в прогрессирование дисфункции миокарда. Мы подходим к главному вопросу – *какими оказались предикторы неблагоприятного исхода миокардита и можно ли было его избежать?*

К хорошо известным предикторам относятся высокий функциональный класс сердечной недостаточности и низкая ФВ, перегрузка правых отделов, диастолическая дисфункция, выраженная клапанная регургитация и др. [10]. С другой стороны, при миокардите всегда можно рассчитывать на восстановление функции миокарда [7]. Именно характер ответа на терапию в значительной степени определяет прогноз больных с синдромом дилатационной кардиомиопатии [11]. Получение выраженного положительного ответа на лечение в первые полгода позволило нам отказаться от трансплантации сердца, формальные показания к которой у пациента исходно имелись.

Повторные эпизоды декомпенсации в 2016–2018 гг. связаны с рецидивами МА, часть из которых протекала на фоне лабораторных признаков миокардита (на этом этапе в дополнение к ИСТ успешно применен плазмаферез), часть –

без таковых. При этом из каждого нового эпизода декомпенсации пациент выходил в худшем состоянии, чем до него. Стоит вспомнить о значительной доле фиброза (до 25%), которая выявлена при ЭМБ. Повторное снижение ФВ после достигнутого улучшения у 12,7% больных с синдромом дилатационной кардиомиопатии является одним из самых значимых предикторов плохого исхода [12]. Но в декабре 2016 г. у пациента диагностирован тиреотоксикоз, который является противопоказанием к трансплантации сердца.

Использованные нами дозы ниже рекомендуемых европейскими экспертами, но длительность лечения – существенно больше рекомендованных 6 мес. Эффективность и существенно лучшая переносимость средних доз кортикостероидов (в сравнении с высокими) установлена нами при специальном сопоставлении [7]. Что касается длительности, она устанавливается эмпирическим путем и должна, на наш взгляд, составлять не менее 3 лет при тяжелом хроническом миокардите. Ориентирами служат не только клиническое состояние, но и уровень антикардиальных антител.

Пациент получал базисную терапию миокардита 5 лет. Тем не менее при аутопсии выявлены признаки сохраняющего активность миокардита, особенно в ЛЖ. Если сопоставить данные ЭМБ ПЖ и аутопсии ЛЖ (см. рис. 3), хорошо видно, что миокардит остался недоленным. Устойчивость миокардита к длительной терапии может быть обусловлена участием в его поддержании механизмов, которые плохо контролируются стандартной ИСТ, – появляются данные о том, что у части больных с повторным ухудшением состояния после исходного положительного ответа на ИСТ сохраняется повышенная экспрессия CD20-позитивных В-лимфоцитов; назначение в этих случаях ритуксимаба позволило бы достичь более выраженного и стойкого клинического эффекта [13]. Однако в нашем случае экспрессии CD20-лимфоцитов не выявлено ни исходно, ни в финале, что исключает данный путь лечения.

Пациент скептически относился к возможности успешной трансплантации и окончательно согласился на нее лишь в критическом состоянии. Однако следует принять во внимание и то, что невозможным оказалось прогнозировать исходы операции даже в 2016 г., не говоря уже о 2018 и 2019 г., когда перспективы стали очень сомнительны. Более 5 лет на консервативном лечении пациент прожил достаточно активную, полную жизнь. В случае раннего выполнения трансплантации появились бы шансы как существенно увеличить этот срок, так его и сократить.

## Заключение

Представлено клиническое наблюдение больного с тяжелым миокардитом, развившимся, возможно, на фоне

предшествующей патологии миокарда и подтвержденным с помощью биопсии миокарда. Без выполнения ЭМБ неоправданно констатируется переход в кардиосклероз и не назначается базисная терапия. Нерешенным вопросом остаются дозы препаратов и длительность их применения: представленный случай демонстрирует достаточно высокую эффективность средних доз кортикостероидов в сочетании с азатиоприном и в то же время сохранение активности миокардита даже после 5 лет лечения. Эффективным методом оценки исходной иммунной активности миокардита, а также контроля эффективности лечения в динамике является определение уровня антикардиальных антител в крови, однако в ряде случаев для уточнения активности болезни, повторного исключения вирусной инфекции может потребоваться повторная биопсия миокарда. Повторные эпизоды декомпенсации миокардита являются неблагоприятным прогностическим признаком, который требует своевременной постановки вопроса о 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.

**Информированное согласие на публикацию.** Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на анализ и публикацию медицинских данных и фотографий.

**Consent for publication.** The authors obtained written consent from the patient's legal representatives to analyze and publish medical data and photographs.

## Список сокращений

ЖТ – желудочковая тахикардия  
ИСТ – иммуносупрессивная терапия  
КДО – конечно-диастолический объем  
КДР – конечно-диастолический размер  
КСО – конечно-систолический объем  
ЛЖ – левый желудочек  
ЛП – левое предсердие

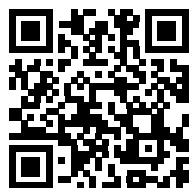
МА – мерцательная аритмия  
ПЖ – правый желудочек  
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии  
ФВ – фракция выброса  
ФТК – Факультетская терапевтическая клиника  
ЭМБ – эндомикардиальная биопсия  
ЭхоКГ – эхокардиография

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636–48. DOI:10.1093/eurheartj/ehd210
2. Frustaci A, Chimenti C, Calabrese F, et al. Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus nonresponders. *Circulation*. 2003;107(6):857–63. DOI:10.1161/01.cir.0000048147.15962.31

3. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J*. 2009;30(16):1995-2002. DOI:10.1093/eurheartj/ehp249
4. Escher F, Kühl U, Lassner D, et al. Long-term outcome of patients with virus-negative chronic myocarditis or inflammatory cardiomyopathy after immunosuppressive therapy. *Clin Res Cardiol*. 2016;105(12):1011-20. DOI:10.1007/s00392-016-1011-z
5. Merken J, Hazebroek M, Van Paassen P, et al. Immunosuppressive Therapy Improves Both Short- and Long-Term Prognosis in Patients With Virus-Negative Nonfulminant Inflammatory Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2018;11(2):e004228. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004228
6. Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А., Сулимов В.А. Эффективность иммуносупрессивной терапии у вирус-негативных и вирус-позитивных больных с морфологически верифицированным лимфоцитарным миокардитом. *Терапевтический архив*. 2017;89(8):57-67 [Blagova OV, Nedostup AV, Kogan YeA, Sulimov VA. Efficiency of immunosuppressive therapy in virus-negative and virus-positive patients with morphologically verified lymphocytic myocarditis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2017;89(8):57-67 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201789857-67
7. Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А. Болезни миокарда и перикарда: от синдромов к диагнозу и лечению. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019 [Blagova OV, Nedostup AV, Kogan YeA. *Bolezni miokarda i perikarda: ot sindromov k diagnozu i lecheniiu*. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian)].
8. Pahuja M, Adegbola O, Mishra T, et al. Trends in the Incidence of In-Hospital Mortality, Cardiogenic Shock, and Utilization of Mechanical Circulatory Support Devices in Myocarditis (Analysis of National Inpatient Sample Data, 2005–2014). *J Card Fail*. 2019;25(6):457-67. DOI:10.1016/j.cardfail.2019.04.012
9. Singh V, Mendirichaga R, Savani GT, et al. Comparison of Utilization Trends, Indications, and Complications of Endomyocardial Biopsy in Native Versus Donor Hearts (from the Nationwide Inpatient Sample 2002 to 2014). *Am J Cardiol*. 2018;121(3):356-63. DOI:10.1016/j.amjcard.2017.10.021
10. Wang NC, Adelstein EC, Jain SK, et al. Predictors and implications of early left ventricular ejection fraction improvement in new-onset idiopathic nonischemic cardiomyopathy with narrow QRS complex: A NEOLITH substudy. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2017;22(6). DOI:10.1111/anec.12466
11. Verdonchot JAJ, Hazebroek MR, Wang P, et al. Clinical Phenotype and Genotype Associations With Improvement in Left Ventricular Function in Dilated Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2018;11(11):e005220. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005220
12. Nabeta T, Inomata T, Ishii S, et al. Dilated cardiomyopathy with re-worsening left ventricular ejection fraction. *Heart Vessels*. 2019;34(1):95-103. DOI:10.1007/s00380-018-1214-5
13. Tschöpe C, Van Linthout S, Spillmann, et al. Targeting CD20+ B-lymphocytes in inflammatory dilated cardiomyopathy with rituximab improves clinical course: a case series. *Eur Heart J Case Rep*. 2019;3(3):yztz131. DOI:10.1093/ehjcr/yztz131

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.12.2019



OMNIDOCTOR.RU

# Редкий вариант в гене *TTR* (p.E112K) ассоциирован с развитием системного амилоидоза и новым симптомом – гиперемией кожи в ответ на прием этанола: сегрегационный анализ в семье и обзор литературы

О.С. Чумакова<sup>✉1,2</sup>, С.Н. Насонова<sup>3</sup>, Ю.В. Фролова<sup>4</sup>, Е.А. Степанова<sup>5,6</sup>, Е.А. Мершина<sup>7</sup>, В.Е. Синицын<sup>7</sup>, Д.А. Затейшиков<sup>1</sup>, И.В. Жиров<sup>3,6</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №17» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия;

<sup>5</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>6</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>7</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

## Аннотация

Транстретиновый амилоидоз (ATTR-амилоидоз) – системное заболевание, связанное с внеклеточным отложением в тканях и органах амилоидных фибрилл – нерастворимых белково-полисахаридных комплексов, содержащих белок транстретин. Изменение конформации транстретина, приводящее к его дестабилизации и амилоидогенности, может быть приобретенным (wild type, ATTRwt) и наследственным по причине мутаций в гене *TTR* (variant, ATTRv) [1, 2]. Наследственный ATTR-амилоидоз имеет более ранний дебют и большее фенотипическое разнообразие. Возраст манифестации, преимущественный фенотип и прогноз зачастую определяются генетическим вариантом. На сегодняшний день выявлено более 140 вариантов в гене *TTR*, но большинство из них описаны у единичных больных и не имеют четких доказательств патогенности. Возможности нового патогенетического лечения ATTR-амилоидоза [3], особенно эффективного на ранних стадиях болезни, повышает актуальность своевременной диагностики заболевания, которая затруднена в большей степени из-за недостаточной осведомленности врачей. В данной статье представлен клинический случай ATTRv-амилоидоза, связанного с редким патогенным вариантом в гене *TTR* и впервые описанным кожным симптомом. Приводится обзор литературы.

**Ключевые слова:** амилоидоз, транстретин, наследственный, патогенность, вариант, p.E112K, ген, косегрегация, фенотип, этанол

**Для цитирования:** Чумакова О.С., Насонова С.Н., Фролова Ю.В., Степанова Е.А., Мершина Е.А., Синицын В.Е., Затейшиков Д.А., Жиров И.В. Редкий вариант в гене *TTR* (p.E112K) ассоциирован с развитием системного амилоидоза и новым симптомом – гиперемией кожи в ответ на прием этанола: сегрегационный анализ в семье и обзор литературы. Терапевтический архив. 2023;95(4):335–340.

DOI: 10.26442/00403660.2023.04.202160

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

✉Чумакова Ольга Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ, врач-кардиолог ГБУЗ «ГКБ №17». Тел.: +7(903)221-59-10; e-mail: chumakovaolga@bk.ru; ORCID: 0000-0003-2373-1183

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

Фролова Юлия Валерьевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. хирургического лечения дисфункций миокарда и сердечной недостаточности ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». ORCID: 0000-0002-2075-8543

Степанова Елена Александровна – врач-патологоанатом ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова», ассист. каф. патологической анатомии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-7760-5858

Мершина Елена Александровна – канд. мед. наук, зав. отд. рентгенодиагностики ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0002-1266-4926

Синицын Валентин Евгеньевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. лучевой диагностики и лучевой терапии фак-та фундаментальной медицины, рук. отд. лучевой диагностики университетской клиники Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0002-5649-2193

Затейшиков Дмитрий Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО ЦГМА. ORCID: 0000-0001-7065-2045

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

✉Olga S. Chumakova. E-mail: chumakovaolga@bk.ru; ORCID: 0000-0003-2373-1183

Svetlana N. Nasonova. ORCID: 0000-0002-0920-7417

Yulia V. Frolova. ORCID: 0000-0002-2075-8543

Elena A. Stepanova. ORCID: 0000-0001-7760-5858

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

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

Dmitry A. Zateyshchikov. ORCID: 0000-0001-7065-2045

Igor V. Zhiron. ORCID: 0000-0002-4066-2661

## A rare variant in the *TTR* gene (p.E112K) is associated with systemic amyloidosis and a new symptom – skin hyperemia in response to ethanol intake: family segregation analysis, literature review, and a clinical case. Case report

Olga S. Chumakova<sup>1,2</sup>, Svetlana N. Nasonova<sup>3</sup>, Yulia V. Frolova<sup>4</sup>, Elena A. Stepanova<sup>5,6</sup>, Elena A. Merzhina<sup>7</sup>, Valentin E. Sinitsyn<sup>7</sup>, Dmitry A. Zateyshchikov<sup>1</sup>, Igor V. Zirov<sup>3,6</sup>

<sup>1</sup>Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>City Clinical Hospital №17, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Buyanov City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

<sup>6</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>7</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

### Abstract

Transthyretin amyloidosis (ATTR-amyloidosis) is a systemic disorder associated with extracellular deposition in the tissues and organs of amyloid fibrils, transthyretin-containing insoluble protein-polysaccharide complexes. The change in transthyretin conformation, leading to its destabilization and amyloidogenicity, can be acquired (wild type, ATTRwt) and hereditary due to mutations in the *TTR* gene (variant, ATTRv) [1, 2]. Hereditary ATTR-amyloidosis has an earlier onset and greater phenotypic diversity. The age of the manifestation, the predominant phenotype, and the prognosis are often determined by the genetic variant. To date, more than 140 variants in the *TTR* gene have been identified; however, most of them are described in single patients and do not have clear evidence of pathogenicity. The prospects of a new pathogenetic treatment of ATTR-amyloidosis [3], especially effective in the early stages of the disease, increases the relevance of timely diagnosis, which is challenging due to physicians' lack of awareness. This article presents a clinical case of ATTRv-amyloidosis associated with a rare pathogenic variant in the *TTR* gene and a newly described skin symptom. This article is a literature review.

**Keywords:** amyloidosis, transthyretin, hereditary, pathogenicity, variant, p.E112K, gene, cosegregation, phenotype, ethanol

**For citation:** Chumakova OS, Nasonova SN, Frolova YuV, Stepanova EA, Merzhina EA, Sinitsyn VE, Zateyshchikov DA, Zirov IV. A rare variant in the *TTR* gene (p.E112K) is associated with systemic amyloidosis and a new symptom – skin hyperemia in response to ethanol intake: family segregation analysis, literature review, and a clinical case. Case report. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2023;95(4):335–340. DOI: 10.26442/00403660.2023.04.202160

### Клиническое наблюдение

Больная 62 лет обратилась с жалобами на впервые возникшие массивные отеки ног. С 40 лет отмечала парестезии обеих кистей, в 50 лет диагностирована полиневропатия, в 59 лет – двусторонний синдром карпального канала, в связи с чем проведена хирургическая декомпрессия срединного нерва слева. С того же времени на электрокардиограмме (ЭКГ) регистрировались изменения неустоявшегося характера (ЭКГ утеряны). В течение последнего года отмечалась одышка при умеренных физических нагрузках.

При первичном обследовании на ЭКГ регистрировались низкий вольтаж QRS в стандартных отведениях и недостаточный прирост зубца R в отведениях V<sub>1</sub>–V<sub>3</sub>. На эхокардиограмме (ЭхоКГ) выявлены умеренная (до 16 мм) симметричная концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ), его неоднородность, умеренное диффузное снижение глобальной сократимости ЛЖ (фракция выброса – ФВ ЛЖ 48%), тяжелое нарушение диастолической функции ЛЖ по рестриктивному типу. Диагностирована гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), дифференциальный диагноз которой предполагает исключение метаболических заболеваний (фенокопий). На магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца – диффузное интрамиокардиальное накопление гадолиниевого контраста в базальных и срединных сегментах, а также циркулярное субэндокардиальное накопление в апикальных сегментах ЛЖ (рис. 1, а–с).

На основании данных ЭхоКГ и МРТ заподозрена амилоидная кардиомиопатия (АК). Анализ периферической крови и суточной мочи на моноклональную секрецию и анализ биоптата костного мозга не выявили амилоидогенный клон плазматических клеток, что позволило исключить самый частый AL-тип амилоидоза. Несмотря на проводимую терапию фуросемидом, явления сердечной недоста-

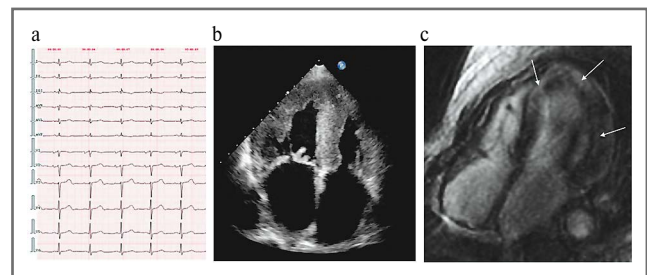


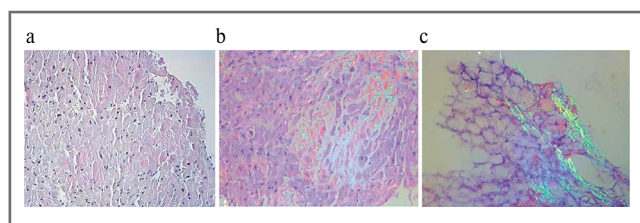
Рис. 1: а – ЭКГ; б – ЭхоКГ; в – МРТ сердца (отсроченное контрастирование, IR-последовательность с подавлением сигнала от миокарда).

Fig. 1. a – electrocardiogram; b – echocardiogram; c – magnetic resonance imaging of the heart (delayed contrast enhancement, IR sequence with suppression of the signal from the myocardium).

точности (СН) прогрессировали, и через полгода больная предъявляла жалобы на одышку при минимальной физической нагрузке (ходьба до 50 м) и в горизонтальном положении, увеличение массы тела и объема живота, общую слабость и быструю утомляемость. Компенсация явлений СН достигнута на двойной мочегонной терапии торасемидом и эплереноном. По данным повторной ЭхоКГ выявлено утолщение атриовентрикулярных клапанов, межпредсердной перегородки, значительное снижение глобальной продольной систолической деформации (стрейн) миокарда ЛЖ (до 8%) за счет базальных и срединных сегментов с сохраненной систолической функцией верхушки (верхушечный тип). На коронароангиографии значимого атеросклеротического поражения коронарных артерий не выявлено.

С целью морфологической верификации диагноза проведена эндомиокардиальная биопсия правого желудочка





**Рис. 2.** Микропрепараты с биоптатом сердца, окраска Конго красным,  $\times 200$ : а – обычный свет: слабая конгофилия депозитов в интерстиции; б – поляризованный свет (характерный спектр свечения конгофильных депозитов); с – микропрепарат с раздавленной подкожной жировой клетчаткой, окраска Конго красным,  $\times 200$ , поляризованный свет, характерное свечение депозитов, grade CR3+.

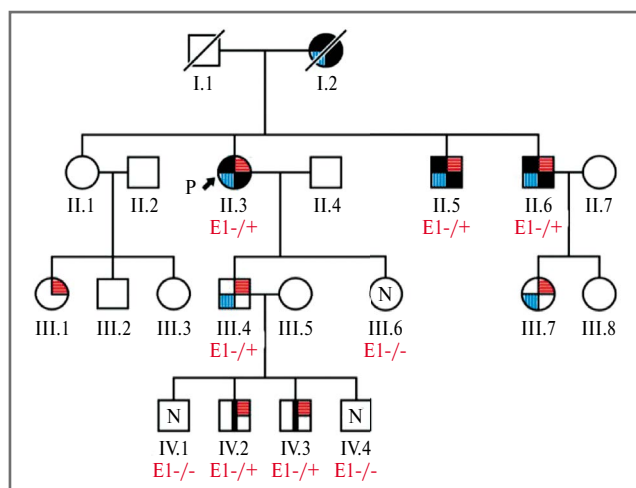
**Fig. 2.** Slides with heart biopsy specimen, Congo red staining,  $\times 200$ : а – normal light: mild congophilic deposits in the interstitium; б – polarized light (typical spectrum of fluorescence of congophilic deposits); с – slide with crushed subcutaneous fatty tissue, Congo red staining,  $\times 200$ , polarized light, typical fluorescence of deposits, grade CR3+.

сердца и подкожной жировой клетчатки живота. При исследовании в поляризованном свете окрашенных Конго красным препаратов подтверждено наличие амилоида в биоптатах обеих локализаций (рис. 2, а–с). Для установления типа амилоида первоначально проводились гистохимические исследования (пробы с щелочным гуанидином и перманганатом калия), показавшие крайне низкую вероятность АА-амилоидоза. В дальнейшем по результатам иммуногистохимического исследования исключены редкие ALys, AFib и AApoAI типы амилоидоза, также ассоциированные с поражением сердца. Необходимо отметить, что и экспрессии транстиретина (TTR) как наиболее вероятного виновника заболевания в депозитах не выявлено. Таким образом, морфологическим исследованием подтверждено наличие амилоида без уточнения белка-предшественника.

Принято решение провести скintiграфию миокарда с остеотропным радиофармпрепаратом. Чувствительность этого метода в отношении АТТТР-амилоидоза составляет 99% при условии накопления радиофармпрепарата более чем в 1,5 раза по сравнению с контралатеральной стороной. У нашей больной это соотношение оказалось равно 1,35.

Окончательный диагноз установлен после проведения генетического анализа в Центре молекулярной генетики (Москва), в результате которого выявлено наличие варианта (мутации) в гене *TTR*: p.E112K, устаревшее название p.Glu92Lys, – замена гуанина на аденин в позиции 334 (3 экзон), приводящая к аминокислотной замене глутаминовой кислоты на лизин в позиции 112. Пациентке начата патогенетическая терапия АТТТР-амилоидоза препаратом тафамидис в доступной на тот момент дозе 20 мг/сут.

При анализе семейного анамнеза, клинического и генетического скрининга живых родственников выявлено: у матери (I.2) пробанда с 50 лет отмечались боли в руках, умерла в возрасте 81 года от СН; у двух братьев пробанда 61 года (II.5) и 59 лет (II.6) имеется АК и периферическая полиневропатия; сын пробанда 43 лет (III.4) и племянница 36 лет (III.7) имеют только периферическую полиневропатию (рис. 3). У всех родственников с клиническими проявлениями болезни найден вариант p.E112K в гене *TTR*. Еще двое внуков 2 и 9 лет (IV.2 и IV.3) оказались бессимптомными носителями этой мутации. В ходе генетического обследования и консультирования выяснилось, что



**Рис. 3.** Семейное древо с косегрегационным анализом варианта *TTR* p.E112K с амилоидозом. E1 -/- – мутации не найдено, E1 -/+ – гетерозиготный носитель. Стрелка указывает пробанда. Черный цвет – АК; синий цвет – периферическая невропатия; красный цвет – реакция кожи на этанол; вертикальный штрих – бессимптомные носители мутации; N – здоровые.

**Fig. 3.** Family tree with cosegregation analysis of the *TTR* p.E112K variant with amyloidosis. E1 -/- – no mutation found; E1 -/+ – heterozygous carrier. The arrow indicates a proband. Black – amyloid cardiomyopathy; blue – peripheral neuropathy; red – skin reaction to ethanol; vertical stroke – asymptomatic carriers of the mutation; N – healthy.

у всех носителей варианта *TTR* p.E112K, включая внуков, отмечается гиперемия кожи при приеме малых доз алкоголя. Подобной реакции у родственников без мутации нет (к сожалению, фотографий, подтверждающих кожную реакцию, получить не удалось). Пробанд так описала этот феномен: «Мы в семье можем сами без генетического анализа определить, у кого есть мутация, а у кого ее нет. Достаточно выпить даже чайную ложку вина, и у носителей мутации краснеет кожа, а у неносителей – нет».

В течение года после установления диагноза наследственного АТТТР-амилоидоза на фоне мочегонной терапии и приема тафамидиса состояние больной оставалось относительно стабильным, но сохранялась тенденция к прогрессированию СН, что потребовало присоединения третьего диуретика – фуросемида. Уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида составлял 1434 пг/мл, и отмечалось дальнейшее снижение ФВ ЛЖ до 40%. В возрасте 65 лет у больной развился первый пароксизм фибрилляции предсердий, в связи с чем к терапии добавлены амиодарон и ривароксабан, а мочегонная терапия усилена четвертым препаратом – ацетазоламид. От возможной трансплантации сердца и печени больная отказалась. В возрасте 66 лет пациентка госпитализировалась (не в реанимацию) по поводу COVID-19 умеренной тяжести. В дальнейшем явления застойной СН стремительно прогрессировали, требуя ежемесячных госпитализаций и с отсутствием полной компенсации несмотря на добавление к терапии дапаглифлозина. В последний год жизни у больной развилась кахексия, ФВ ЛЖ составляла 24%, появились нарушения внутрижелудочковой и АВ-проводимости (QRS – 140 мс, PQ – 210 мс). Смерть больной наступила в возрасте 67 лет, патологоанатомическое исследование не проводилось по желанию родственников.



**Рис. 4. Хронология симптомов и установления диагноза ATTRv-амилоидоза.**

Примечание. КАГ – коронароангиография, ЭМБ – эндомикардиальная биопсия, ИБС – ишемическая болезнь сердца.

**Fig. 4. Chronology of symptoms and diagnosis of ATTRv-amyloidosis.**

Хронология симптомов и диагностики заболевания представлена на рис. 4.

## Обсуждение

*TTR* – белок-переносчик тироксина и ретинола. Синтезируется в печени (95%), откуда попадает в кровоток в виде гомотетрамера. Меньшая часть *TTR* синтезируется в пигментном эпителии сетчатки глаза и сосудистых сплетениях головного мозга и секретируется в спинномозговую жидкость. С возрастом или в результате мутаций в гене *TTR* тетрамер может становиться нестабильным, диссоциировать на мономеры, которые и становятся субстратом для формирования амилоидных фибрилл [4]. Среди возможных причин приобретаемой с возрастом нестабильности тетрамера обсуждается общее увеличение уровня окисления белков [5] и снижение активности системы шаперонов [6]. В лабораторных исследованиях показано, чем выше кинетика деградации *TTR* тетрамера, тем больше его амилоидогенность. Наименьшая скорость диссоциации у *TTR* тетрамера дикого типа [7].

На сегодняшний день идентифицировано более 140 вариантов в гене *TTR*, 98% из которых представляют собой точечные однонуклеотидные замены или миссенс-варианты, наследуемые по аутосомно-доминантному принципу (<http://www.amyloidosismutations.com>). Только около 30 из них хорошо изучены из-за достаточно высокой встречаемости и классифицированы как патогенные или вероятно патогенные, как, например: p.V50M (p.Val30Met), p.V142I (p.Val122Ile), p.L131M (p.Leu111Met), p.T80A (p.Thr60Ala), p.I88L (p.Ile68Leu) [8–10]. Описано несколько протективных *TTR* вариантов с противоположным стабилизирующим действием на *TTR* тетрамер [4], функция одного из таких вариантов p.T139M (p.Thr119Met) использована для разработки нового лекарственного препарата – стабилизатора *TTR* – AG10, который в настоящее время достаточно успешно проходит клинические испытания [11]. Однако большинство вариантов в гене *TTR* встречаются редко и имеют неопределенное клиническое значение, что требует проведения косегрегационных семейных исследований, подтверждающих их патогенность [12, 13].

В обследованной нами семье выявлен редкий вариант в гене *TTR* – p.E112K. Мы нашли его упоминание только в

трех публикациях, каждая из которых описывала больных с ATTR-амилоидозом. Больной из Японии имел только АК, из Италии – смешанный фенотип, у третьего больного из Польши фенотип не указан. Доказательств сегрегации варианта с болезнью ни в одном случае не приведено [14–16].

Благодаря достаточно большой семье нам удалось провести косегрегационный анализ варианта p.E112K гена *TTR* с заболеванием. У носителей p.E112K старше 50 лет на момент обследования имелся смешанный кардиально-неврологический фенотип с преобладанием патологии сердца, у носителей среднего возраста – только неврологические симптомы, а у детей известных признаков амилоидоза не выявлено. В контрольных популяциях (<https://gnomad.broadinstitute.org/>, доступ от 10 июля 2022 г.) вариант p.E112K гена *TTR* отсутствует. Таким образом, нами подтверждена патогенность варианта p.E112K гена *TTR* в отношении развития ATTR-амилоидоза.

Среди основных клинических проявлений ATTRv-амилоидоза – периферическая сенсомоторная полиневропатия, поражение вегетативной нервной системы, проявляющееся ортостатической гипотензией, нарушением функции мочевого пузыря, эректильной дисфункцией, гастроинтестинальными симптомами, и сердечная патология от изолированных нарушений проводимости до выраженных структурных изменений по типу ГКМП и тяжелой СН. Также у значительного числа больных развиваются синдром карпального канала, патология почек и глазные симптомы [15]. Объяснить клиническую гетерогенность ATTRv-амилоидоза генотип-фенотип-корреляциями можно только отчасти. Так, одни варианты ассоциированы с развитием преимущественно периферической невропатии (p.V50M с ранним дебютом), другие – с развитием кардиомиопатии (p.V142I, p.L131M, p.T80A и p.I88L), есть варианты, определяющие дебют болезни с развития синдрома карпального канала, хотя большинство больных к концу жизни имеют смешанный фенотип [8, 15, 17, 18]. Описано, что вариант p.L75P (p.Leu55Pro) ассоциирован с особо агрессивными случаями диффузного ATTR-амилоидоза с дебютом в детском возрасте [19]. Вовлечение сердца при ATTRv-амилоидозе происходит значительно позже, чем периферической нервной системы. Так, по данным С. Rappazzi и соавт. (2013 г.), в итальянской популяции изолированный



неврологический фенотип диагностируется в 42 [37–61] года, смешанный – в 53 [43–62] года, а изолированный кардиальный – в 70 [62–75] лет. Первые симптомы болезни появлялись в среднем на 3 года раньше установления диагноза [15]. Наихудший прогноз наблюдается у больных с кардиальным и смешанным фенотипом ATTRv-амилоидоза, средняя продолжительность жизни у них составляет не более 8 лет [17]. У нашей больной оказался смешанный кардионеврологический фенотип с преобладанием патологии сердца и двусторонний синдром карпального канала. Начало неврологических и кардиальных проявлений сопоставимо с европейской популяцией. Больная умерла через 6 лет от появления кардиальных симптомов.

Несмотря на тот факт, что некоторые варианты имеют отличительные клинические характеристики, на сегодняшний день уже очевидна роль других генетических и эпигенетических факторов в формировании сложного фенотипа болезни, что подтверждается различиями в симптомах даже между монозиготными близнецами [20, 21].

Оценить распространенность клинически дебютировавшего ATTRv-амилоидоза сложно из-за недостаточной выявляемости заболевания, поэтому чаще оценивают частоту встречаемости патогенных вариантов в гене *TTR* в различных популяциях. Установлены эндемичные географические регионы и этносы для отдельных мутаций, в которых распространенность ATTRv-амилоидоза предположительно выше. Так, 3–4% афроамериканцев являются носителями варианта p.V142I [9, 12], а в Северной Швеции 1,5% населения – носители p.V50M [18]. По данным базы gnomAD, суммарная частота встречаемости 11 патогенных *TTR* вариантов в общей популяции составляет 1:230 [12]. Таким образом, распространенность ATTRv-амилоидоза значительно выше, чем предполагали ранее. Статистика по ATTRv-амилоидозу в российской популяции отсутствует. Среди нашей выборки пациентов с ATTRv-амилоидозом почти у каждого 5-го (у 5 из 26) выявлялась мутация p.V50M, как и в большинстве стран Европы [1].

Мы впервые описали симптом, который может быть отнесен к клиническим проявлениям ATTRv-амилоидоза, – гиперемия кожи на пероральный прием этанола у всех носителей варианта p.E112K гена *TTR* в любом возрасте. В патогенезе этого симптома можно предполагать амилоидное поражение нервных сплетений, что приводит к

нарушению регуляции тонуса сосудов микроциркуляторного русла и проявляется повышенной чувствительностью кожи к этанолу. Наличие такой реакции у детей может рассцениваться как дебют ATTRv-амилоидоза и предполагает медленное прогрессирование заболевания.

## Заключение

Улучшение осведомленности врачей разных специальностей о симптомах ATTRv-амилоидоза, а также накопление клинических и генетических данных в различных популяциях должны способствовать улучшению оказания своевременной и эффективной помощи таким больным.

**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

АК – амилоидная кардиомиопатия  
ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия  
ЛЖ – левый желудочек  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
СН – сердечная недостаточность

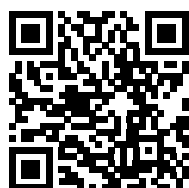
ФВ – фракция выброса  
ЭКГ – электрокардиограмма  
ЭхоКГ – эхокардиограмма  
TTR – транстретин

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Рамеев В.В., Мясников Р.П., Виноградов П.П., и др. Системный ATTR-амилоидоз, редкая форма поражения внутренних органов. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019;15(3):349-58 [Rameev VV, Myasnikov RP, Vinogradov PP, et al. Systemic ATTR-amyloidosis, a Rare Form of Internal Organ Damage. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(3):349-58 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-349-358
2. Терещенко С.Н., Жиров И.В., Моисеева О.М., и др. Практические рекомендации по диагностике транстретинового амилоидного поражения (ATTR-КМП или транстретинового амилоидоза сердца). *Терапевтический архив*. 2022;94(4):584-95 [Tereshchenko SN, Zhironov IV, Moiseeva OM, et al. Practical guidelines for the diagnosis and treatment of transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM or transthyretin cardiac amyloidosis). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(4):584-95 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.04.201465
3. Моисеев С.В., Рамеев В.В. Тафамидис в лечении транстретинового амилоидоза сердца. *Клиническая фармакология и терапия*. 2021;30(2):44-50 [Moiseev SV, Rameev VV. Tafamidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2021;30(2):44-50 (in Russian)]. DOI:10.32756/0869-5490-2021-2-44-50
4. Saito Y, Nakamura K, Ito H. Molecular Mechanisms of Cardiac Amyloidosis. *Int J Mol Sci*. 2021;23(25). DOI:10.3390/ijms23010025

5. Zhao L, Buxbaum JN, Reixach N. Age-related oxidative modifications of transthyretin modulate its amyloidogenicity. *Biochemistry*. 2013;52(11):1913-26. DOI:10.1021/bi301313b
6. Buxbaum JN, Tagoe C, Gallo G, et al. Why are some amyloidoses systemic? Does hepatic "chaperoning at a distance" prevent cardiac deposition in a transgenic model of human senile systemic (transthyretin) amyloidosis? *FASEB J*. 2012;26(6):2283-93. DOI:10.1096/fj.11-189571
7. Frangolho A, Correia BE, Vaz DC, et al. Oligomerization Profile of Human Transthyretin Variants with Distinct Amyloidogenicity. *Molecules*. 2020;25(23):5698. DOI:10.3390/molecules25235698
8. Damy T, Kristen AV, Suhr OB, et al. Transthyretin cardiac amyloidosis in continental Western Europe: an insight through the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS). *Eur Heart J*. 2019;43(5):391-400. DOI:10.1093/eurheartj/ehz173
9. Jacobson DR, Alexander AA, Tagoe C, et al. Prevalence of the amyloidogenic transthyretin (TTR) V122I allele in 14 333 African-Americans. *Amyloid*. 2015;22(3):171-4. DOI:10.3109/13506129.2015.1051219
10. Maurer MS, Hanna M, Grogan M, et al. Genotype and Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(2):161-72. DOI:10.1016/j.jacc.2016.03.596
11. Judge DP, Heitner SB, Falk RH, et al. Transthyretin Stabilization by AG10 in Symptomatic Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(3):285-95. DOI:10.1016/j.jacc.2019.03.012
12. Lahuerta Pueyo C, Aibar Arregui MA, 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
13. Lopes LR, Futema M, Akhtar MM, et al. Prevalence of TTR variants detected by whole-exome sequencing in hypertrophic cardiomyopathy. *Amyloid*. 2019;26(4):243-47. DOI:10.1080/13506129.2019.1665996
14. Saito F, Nakazato M, Akiyama H, et al. A case of late onset cardiac amyloidosis with a new transthyretin variant (lysine 92). *Hum Pathol*. 2001;32(2):237-9. DOI:10.1053/hupa.2001.22013
15. Rapezzi C, Quarta CC, Obici L, et al. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. *Eur Heart J*. 2013;34(7):520-8. DOI:10.1093/eurheartj/ehs123
16. Holcman K, Rubis P, Szot W, et al. Scintigraphic and echocardiographic evaluation of patients with cardiac transthyretin amyloidosis and first-degree relatives. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021;22(Suppl\_3). DOI:10.1093/ehjci/jeab111.056
17. Sguazzotti M, Caponetti AG, Satri G, et al. Analysis of characteristics and prognostic impact of phenotypes in hereditary ATTR. *Eur Heart J*. 2021;42(Suppl\_1):ehab724.1804. DOI:10.1093/eurheartj/ehab724.1804
18. Sekijima Y. Hereditary Transthyretin Amyloidosis. 2001 Nov 5 [Updated 2021 Jun 17]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al, ed. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1194/> Accessed: 15.07.2022.
19. Lee YJ, Oh J, Hwang SK, et al. Extremely Early Onset Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy with a Leu55Pro Mutation: A Pediatric Case Report and Literature Review. *Neuropediatrics*. 2019;50(5):322-26. DOI:10.1055/s-0039-1693145
20. Iorio A, De Lillo A, De Angelis F, et al. Non-coding variants contribute to the clinical heterogeneity of TTR amyloidosis. *Eur J Hum Genet*. 2017;25(9):1055-60. DOI:10.1038/ejhg.2017.95
21. Munar-Qués M, Pedrosa JL, Coelho T, et al. Two pairs of proven monozygotic twins discordant for familial amyloid neuropathy (FAP) TTR Met 30. *J Med Genet*. 1999;36:629-32. DOI:10.1136/jmg.36.8.629

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.09.2022



OMNIDOCTOR.RU

# Современные методики оценки физиологической значимости стенозирующих поражений коронарных артерий

О.Ю. Миронова<sup>✉1</sup>, Г.О. Исаев<sup>1</sup>, М.В. Бердышева<sup>1</sup>, Р.М. Шахнович<sup>2</sup>, В.В. Фомин<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

В статье описаны основные методы определения степени значимости стенозирующего поражения коронарных артерий, их применимость в клинической практике и будущие перспективы. Обсуждены новые методы диагностики, которые на данный момент находятся в стадии научной разработки и представляют клинический интерес при дальнейшем использовании.

**Ключевые слова:** атеросклероз, ишемия, стеноз коронарных артерий, ишемическая болезнь сердца, фракционный резерв кровотока, стресс-эхокардиография, компьютерная томография, внутрисосудистое ультразвуковое исследование, внутрисосудистый градиент ослабления контрастирования, коронарография

**Для цитирования:** Миронова О.Ю., Исаев Г.О., Бердышева М.В., Шахнович Р.М., Фомин В.В. Современные методики оценки физиологической значимости стенозирующих поражений коронарных артерий. Терапевтический архив. 2023;95(4):341–346. DOI: 10.26442/00403660.2023.04.202169

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## REVIEW

## Modern methods of assessment of physiological significance of coronary lesions: A review

Olga Iu. Mironova<sup>✉1</sup>, Georgy O. Isaev<sup>1</sup>, Maria V. Berdysheva<sup>1</sup>, Roman M. Shakhnovich<sup>2</sup>, Victor V. Fomin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

## Abstract

The article describes the main methods of assessment of physiological significance of coronary artery stenoses, their use in clinical practice and future perspectives. New diagnostic methods that are currently under research are discussed.

**Keywords:** atherosclerosis, ischemia, coronary artery stenosis, coronary artery disease, functional flow reserve, stress-echocardiography, intravascular ultrasound, transluminal attenuation gradient, coronary angiography

**For citation:** Mironova OI, Isaev GO, Berdysheva MV, Shakhnovich RM, Fomin VV. Modern methods of assessment of physiological significance of coronary lesions: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(4):341–346. DOI: 10.26442/00403660.2023.04.202169

Оценка гемодинамической значимости степени сужения коронарных артерий вследствие атеросклероза является основой для определения тактики лечения больных с ишемической болезнью сердца (ИБС). Не всегда получен-

ные сведения о коронарной анатомии позволяют достоверно судить о физиологической значимости стенозов, в особенности в случае так называемых «пограничных» стенозов.

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Миронова Ольга Юрьевна** – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: mironova\_o\_yu@staff.sechenov.ru. ORCID: 0000-0002-5820-1759

**Исаев Георгий Олегович** – клин. ординатор каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-4871-8797

**Бердышева Мария Валерьевна** – студентка ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-3393-6863

**Шахнович Роман Михайлович** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. неотложной кардиологии, проф. отд. высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0003-3248-0224

**Фомин Виктор Викторович** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию, зав. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2682-4417

✉ **Olga Iu. Mironova.** E-mail: mironova\_o\_yu@staff.sechenov.ru. ORCID: 0000-0002-5820-1759

**Georgy O. Isaev.** ORCID: 0000-0002-4871-8797

**Maria V. Berdysheva.** ORCID: 0000-0002-3393-6863

**Roman M. Shakhnovich.** ORCID: 0000-0003-3248-0224

**Victor V. Fomin.** ORCID: 0000-0002-2682-4417

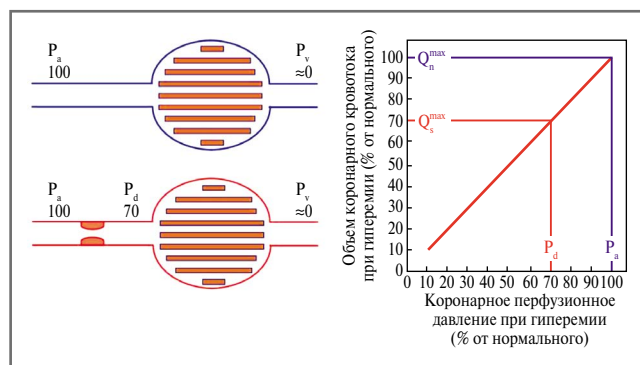


Рис. 1. Концепция измерения ФРК [4].

Примечание.  $P_a$  – аортальное давление,  $P_d$  – давление после исследуемого стеноза,  $P_v$  – венозное давление,  $Q_n^{\max}$  – максимальный кровоток в норме,  $Q_s^{\max}$  – максимальный кровоток при наличии стеноза.

Fig. 1. Concept of fractional flow reserve measurement [4].

В настоящее время повышенное внимание уделяется стоимости проведения тех или иных исследований и вмешательств, поэтому экономически и клинически эффективная оценка значимости стенозов коронарных артерий у пациентов с ИБС играет важную роль.

В соответствии с современными рекомендациями для уточнения функциональной значимости выявленных сужений коронарных артерий чаще всего прибегают к проведению неинвазивных функциональных тестов (таких как одноконтрастная эмиссионная компьютерная томография – КТ, стресс-эхокардиография – стресс-ЭхоКГ и др.) для определения показаний к проведению инвазивной коронарной ангиографии (КАГ) и последующей реваскуляризации [1, 2]. Следствием неточностей в неинвазивной диагностике ИБС является большое число случаев проведения КАГ пациентам без сужений коронарных артерий вовсе либо со стенозами, не являющимися причиной ишемии [3].

В нашей статье мы постарались описать основные существующие на сегодня методы диагностики поражения коронарных артерий.

### Инвазивные методы оценки значимости стенотических поражений коронарного русла

Определение фракционного резерва кровотока (ФРК) – инвазивный метод определения гемодинамической значимости стеноза коронарной артерии, который при определенной степени выраженности может говорить о наличии ишемии миокарда.

ФРК является «золотым стандартом» в определении гемодинамической значимости «пограничных» стенозов [4].

В условиях катетеризационной лаборатории обычно трудно измерить кровоток и отношения тока крови непосредственно. Использование проводника с датчиком давления на конце на высоте максимальной гиперемии позволяет рассчитать соотношение объема кровотока на максимуме гиперемии и в покое. Основные принципы измерения ФРК представлены на рис. 1.

Во время максимальной гиперемии перфузионное давление миокарда прямо пропорционально миокардиальному кровотоку, отношение максимального стенотического и максимального нормального кровотока может быть выражено как отношение дистального коронарного давления и нормального давления на пике гиперемии. Значение ФРК меньше 0,75–0,8 указывает на ишемию миокарда [5].

Использование ФРК для оценки стенозов при остром коронарном синдроме является вопросом дискуссии. В одних исследованиях показано, что результаты вмешательств, которые опирались на ФРК, оказались достоверно лучше вмешательств, показания к которым сформулированы исключительно по результатам КАГ [6–10]. В других исследованиях [11–13] обнаружено, что применение чрескожного коронарного вмешательства с ФРК во время острого коронарного синдрома ухудшает прогноз пациентов в сравнении с реваскуляризацией в плановом порядке. Вопрос необходимости чрескожного коронарного вмешательства с ФРК неинфаркт-связанных артерий является предметом споров и требует дальнейшего изучения.

### Неинвазивные методы оценки ишемии

При проведении количественной оценки стенотических поражений коронарных артерий рекомендации Общества сердечно-сосудистой компьютерной томографии [14] говорят ориентироваться на процент максимального диаметра стеноза. Предложены следующие степени выраженности стенотических поражений:

- нормальная артерия, отсутствие бляшки;
- минимальный стеноз (<25%);
- незначительный стеноз (25–49%);
- умеренный стеноз (50–69%);
- тяжелый стеноз (70–99%);
- окклюзия.

Указанные рамки предложены на основании результатов исследований, сравнивающих данные компьютерной томографической ангиографии (КТА) и инвазивной КАГ, которые продемонстрировали, что различия в степени стеноза по оценкам двух методов могут составлять  $\pm 25\%$  в лучшем случае [15, 16].

Основные современные методики представлены на рис. 2.

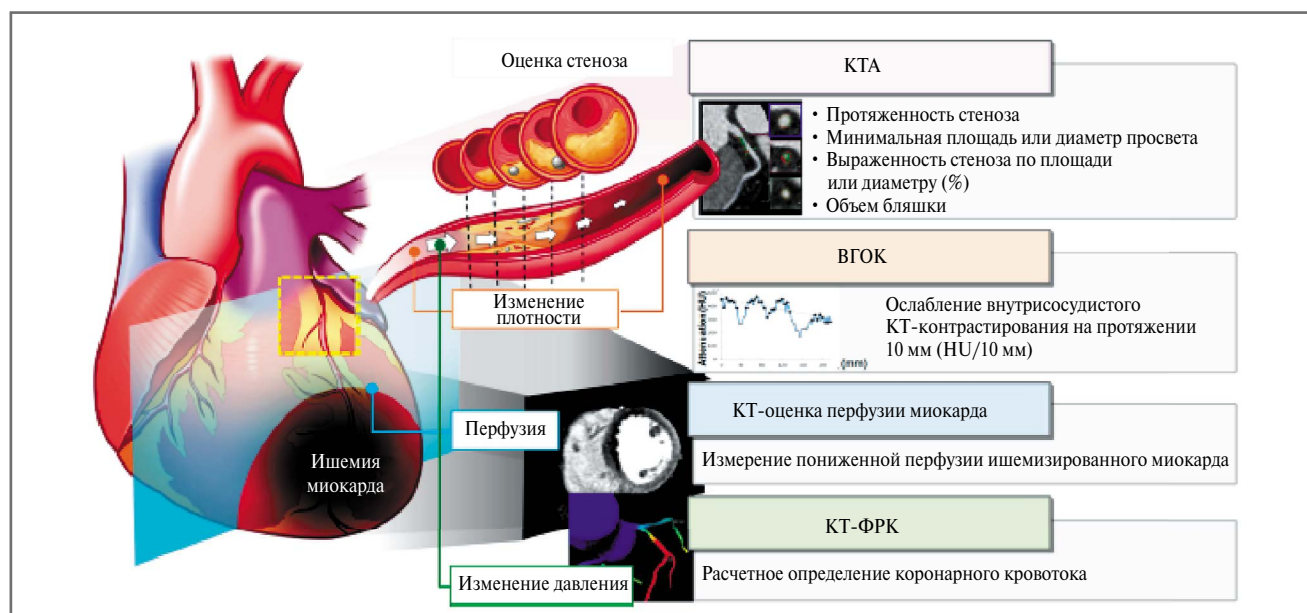
### Исследование перфузии миокарда с использованием КТ

Оценка перфузии миокарда с помощью КТ позволяет определить показания к проведению реваскуляризации коронарных артерий у больных со стабильной ИБС, с помощью чего можно объективно оценить участки ишемии миокарда, оптимизировать тактику лечения и улучшить прогноз [18]. Снижение перфузии ишемизированного миокарда выглядит как участок с пониженной концентрацией контрастного препарата в миокарде [19]. Для получения лучшего качества результатов, как и при проведении других исследований для оценки перфузии миокарда, гиперемия вызывают с помощью введения вазодилаторов (аденозина, дипиридамола, регаденосона) [20].

В зависимости от продолжительности и количества записанных КТ-изображений во время одной инъекции контрастного препарата выделяют динамический и статический режимы сканирования для оценки перфузии миокарда [17].

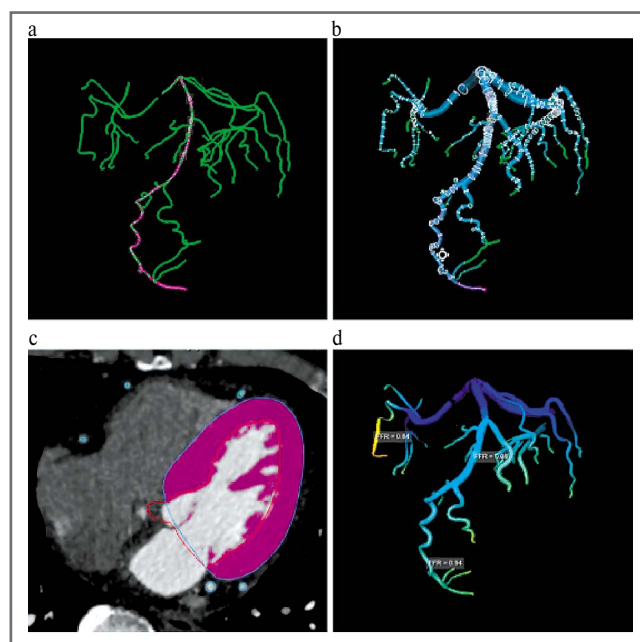
Динамическая оценка перфузии миокарда основывается на получении нескольких КТ-изображений в соответствии с кривой временного ослабления контрастирования, количество которых отличается у различных фирм-производителей [17, 21]. Статический режим подразумевает получение совокупности проекций, зарегистрированных на пике контрастирования миокарда одномоментно [22, 23].

Динамическое сканирование позволяет точнее определять участки ишемии миокарда, особенно в случае наличия «пограничных» стенозов и при многососудистом



**Рис. 2.** Неинвазивные методы оценки ишемии миокарда: КТА, ВГОК, КТ-оценка перфузии миокарда, КТ-ФРК [17].

**Fig. 2.** Non-invasive methods for assessing myocardial ischemia: computed tomographic angiography, intravascular gradient of contrast-enhancement attenuation, CT assessment of myocardial perfusion, CT of fractional flow reserve [17].



**Рис. 3.** Определение ФРК с использованием МСКТ (КТ-ФРК): *a* – первым этапом создается схема осевого хода коронарных артерий с использованием программного обеспечения рабочей станции; *b* – на втором этапе после реконструкции просвета коронарных артерий конфигурация сосудистого русла может несколько измениться; *c* – после получения информации о массе миокарда производится расчет и реконструкция КТ-ФРК (*d*).

**Fig. 3.** Measurement of fractional flow reserve using multispiral CT (CT of fractional flow reserve): *a* – the first step is to visualize a scheme of axial coronary arteries using the workstation software; *b* – at the second step, after the reconstruction of the coronary artery lumen, the configuration of the vascular bed may change somewhat; *c* – after the measurement of the myocardium mass, the CT fractional flow reserve is calculated and reconstructed (*d*).

поражении коронарных артерий, так как этот метод позволяет количественно оценить кровоток в миокарде [17]. Статический режим обладает другими преимуществами, в частности более низкой дозой облучения и сокращенным временем проведения исследования.

В нашей стране разработан уникальный метод оценки перфузии миокарда с пограничным стенозированием коронарного русла с использованием чреспищеводной электрокардиостимуляции в качестве нагрузочной пробы. В качестве контроля всем пациентам проведена инвазивная оценка ФРК. Исследование продемонстрировало высокую специфичность и положительную прогностическую ценность результата при ФРК-значимых стенозах, что делает возможным использование чреспищеводной электрокардиостимуляции в качестве стресс-теста при перфузионной КТ при оценке пограничных стенозов коронарных артерий [24].

#### Оценка ФРК с использованием мультиспиральной КТ коронарных артерий (КТ-ФРК)

ФРК широко применяется для оценки физиологической значимости стенотических поражений коронарных артерий при проведении инвазивной КАГ [25–27]. В настоящее время развиваются системы компьютерного моделирования гемодинамики, позволяющие описывать кровоток в коронарных артериях с помощью системы уравнений и алгоритмов машинного обучения. Компьютерная обработка позволяет с высокой точностью анализировать коронарный кровоток у пациентов [28].

Состояние гиперемии моделируется с учетом полученных данных мультиспиральной КТ (МСКТ) в покое и показателей микрососудистого сопротивления конкретного больного, основываясь на модели феномена вазодилатации [29].

Оценка ФРК с использованием МСКТ (КТ-ФРК) осуществляется после моделирования с помощью «внешнего» суперкомпьютера [29–31] (рис. 3). По данным одноцентрового ретроспективного анализа, расчет КТ-ФРК непосредственно в лаборатории, где проводится исследование, на

независимой рабочей станции имеет удовлетворительную диагностическую точность [30].

### **Оценка внутрисосудистого градиента ослабления контрастирования**

КТА нередко страдает от недостаточной специфичности и большого количества артефактов при проведении исследований (например, из-за отложений кальция в стенке сосудов) [32]. В связи с этим применяются различные методы, которые позволяют увеличить диагностическую ценность КТА, одним из них является оценка внутрисосудистого градиента ослабления контрастирования (ВГОК).

В основе ВГОК лежит гипотеза о том, что в присутствии функционально значимого стеноза контрастирование сосуда линейно ослабевает от проксимального к дистальному сегменту [31]. Показатель определяется как коэффициент регрессии и отражает степень ослабления контрастирования сосуда в единицах Хаунсфилда (HU), как правило, на протяжении участка в 10 мм. Чем сильнее степень ослабления контрастирования, тем более выражено сужение сосуда.

Методика сопряжена с рядом технических трудностей. Обнаружено, что значения ВГОК зависят от ряда показателей, таких как сердечный выброс и время проведения КТ после введения контрастного вещества [33, 34]. Без учета этих вводных интерпретация данных может быть затруднена и получен ложный результат.

Группой ученых из Швеции проводилось сравнение КТА с оценкой ВГОК и инвазивной ФРК, по результатам исследования сделан вывод, что оценка ВГОК не увеличивает диагностической ценности КТА для оценки степени тяжести стенозов [30].

Данные об эффективности ВГОК в диагностике противоречивы. Метод обладает меньшей предсказательной значимостью, чем КТ-ФРК [35, 36], но в то же время имеет перспективы сравниться в диагностической ценности с указанными способами диагностики, такими как инвазивная ФРК [37]. Возможно, необнадеживающие и противоречивые результаты исследований связаны с тем, что на настоящее время не разработаны протоколы и стандарты проведения оценки ВГОК, что могло бы увеличить ее диагностическую ценность.

### **Перфузионная сцинтиграфия миокарда**

Метод является наиболее доступным для применения в клинической практике врача для оценки кровоснабжения ткани миокарда при пограничных стенозах на уровне микроциркуляторного русла и клеточной перфузии, что невозможно сделать с помощью других методов диагностики, в том числе ФРК [38, 39]. Во время исследования внутривенно вводят радиофармпрепарат (хлорид таллия-201, технеций-99m), который распределяется по тканям миокарда с учетом коронарного кровотока и микроциркуляторного русла. Оценка перфузии только в состоянии покоя обладает низкой диагностической ценностью [40, 41], поэтому исследование проводят также после нагрузочных проб. К сожалению, в Российской Федерации методы радиоизотопной диагностики ишемии не находят широкого применения в связи как с дороговизной проведения исследования, так и необходимостью специальных генераторов изотопов и их доставки к местам проведения исследований [42].

### **Стресс-ЭхоКГ**

Наиболее распространенным и доступным методом диагностики в клинической практике является стресс-ЭхоКГ [42].

Для индуцирования стрессовой реакции миокарда наиболее часто применяются: физическая нагрузка (трек-мил-тест, велоэргометрия); фармакологические тесты с добутамином, аденозином, дипиридамолом; электрическая стимуляция миокарда [43–46]. Наиболее удобным является метод с применением фармакологических проб, так как в данном случае возможен постоянный эхомониторинг функции миокарда без ограничений, возникающих при пробах с физическими нагрузками [44].

Отдельно следует выделить стресс-ЭхоКГ с миокардиальной перфузией. Метод позволяет обнаружить участки ишемизированного миокарда до появления нарушений его сократимости [47]. Стресс-ЭхоКГ с миокардиальной перфузией обладает особой ценностью при наличии уже существующих нарушений сократимости миокарда (например, при блокаде левой ножки пучка Гиса) [48]. Во время исследования вводится эхоконтрастное вещество в покое и на высоте нагрузки, которое распределяется по миокарду, по равномерности распределения контрастного вещества судят о наличии зон гипоперфузии миокарда, т.е. об ишемизированных участках миокарда.

### **Заключение**

Отсутствие «золотого стандарта» неинвазивной диагностики значимого поражения коронарного русла приводит к большому количеству необоснованных инвазивных вмешательств, проведение которых может сопровождаться потенциальными осложнениями. Перечисленные выше методы обладают различными преимуществами и недостатками, но не могут полностью закрыть потребности в диагностике.

Для оценки поражения коронарных артерий «золотым стандартом» по-прежнему остается коронарография с оценкой ФРК [1]. Разработка универсального неинвазивного метода диагностики стала бы существенной вехой в развитии методов диагностики и определении тактики лечения больных с ИБС.

**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

ВГОК – внутрисосудистый градиент ослабления контрастирования  
 ИБС – ишемическая болезнь сердца  
 КАГ – коронарная ангиография  
 КТ – компьютерная томография

КТА – компьютерная томографическая ангиография  
 МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография  
 Стресс-ЭхоКГ – стресс-эхокардиография  
 ФРК – фракционный резерв кровотока

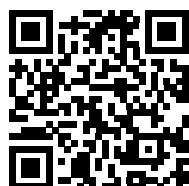
## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-7. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87-165. DOI:10.1093/eurheartj/ehy394
- Groepenhoff F, Klaassen RGM, Valstar GB, et al. Evaluation of non-invasive imaging parameters in coronary microvascular disease: a systematic review. *BMC Med Imaging*. 2021;21(5). DOI:10.1186/s12880-020-00535-7
- Hwang D, Yang S, Zhang J, Koo BK. Physiologic Assessment after Coronary Stent Implantation. *Korean Circ J*. 2021;51(3):189-201. DOI:10.4070/kcj.2020.0548
- Миронов В.М., Меркулов Е.В., Самко А.Н. Оценка фракционного резерва кровотока. *Кардиология*. 2012;8(52):66-71 [Mironov VM, Merkulov EV, Samko AN. Assessment of Fractional Coronary Blood Flow Reserve. *Kardiologiya*. 2012;8(52):66-71 (in Russian)].
- Kim YH, Ahn JM, Park DW, et al. Impact of ischemia-guided revascularization with myocardial perfusion imaging for patients with multivessel coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(3):181-90. DOI:10.1016/j.jacc.2012.02.061
- Toma M, Buller CE, Westerhout CM, et al. Non-culprit coronary artery percutaneous coronary intervention during acute ST-segment elevation myocardial infarction: insights from the APEX-AMI trial. *Eur Heart J*. 2010;31:1701-7. DOI:10.1093/eurheartj/ehq129
- Hassanin A, Brener SJ, Lansky AJ, et al. Prognostic impact of multivessel versus culprit vessel only percutaneous intervention for patients with multivessel coronary artery disease presenting with acute coronary syndrome. *EuroIntervention*. 2015;11:293-300. DOI:10.4244/EIJY14M08\_05
- Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, et al. Fractional flow reserve-guided multivessel angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2017;376:1234-44. DOI:10.1056/NEJMoa1701067
- Engstrom T, Kelbaek H, Helqvist S, et al. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3-PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386:665-71. DOI:10.1016/s0140-6736(15)60648-1
- Escanero J, Ryan N, Mejia-Renteria H, et al. Safety of the deferral of coronary revascularization on the basis of instantaneous wave-free ratio and fractional flow reserve measurements in stable coronary artery disease and acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2018;11:1437-49. DOI:10.1016/j.jcin.2018.05.029
- Hakeem A, Edupuganti MM, Almomani A, et al. Long-term prognosis of deferred acute coronary syndrome lesions based on nonischemic fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1181-91. DOI:10.1016/j.jacc.2016.06.035
- Cerrato E, Mejia-Renteria H, Dehbi HM, et al. Revascularization deferral of nonculprit stenoses on the basis of fractional flow reserve: 1-year outcomes of 8,579 patients. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2020;13:1894-903. DOI:10.1016/j.jcin.2020.05.024
- Leipsic J, Abbara S, Achenbach S, et al. SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary CT angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2014;8(5):342-58. DOI:10.1016/j.jcct.2014.07.003
- Wu Z, He Y, Li W, Cheng S. Computed tomography coronary angiography vs. standard diagnostic procedure for the diagnosis of angina due to coronary heart disease: A cross-sectional study. *Exp Ther Med*. 2019;17(4):2485-94. DOI:10.3892/etm.2019.7229
- Eltabbakh AR, Dawoud MA, Langer M, et al. 'Triple-rule-out' CT angiography for clinical decision making and early triage of acute chest pain patients: use of 320-multislice CT angiography. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2019;50:3. DOI:10.1186/s43055-019-0003-1
- Koo HJ, Yang DH, Kim YH, et al. CT-based myocardial ischemia evaluation: quantitative angiography, transluminal attenuation gradient, myocardial perfusion, and CT-derived fractional flow reserve. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016;32:1-19. DOI:10.1007/s10554-015-0825-5
- Takx RA, Blomberg BA, El Aidi H, et al. Diagnostic accuracy of stress myocardial perfusion imaging compared to invasive coronary angiography with fractional-flow reserve meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(1):e002666. DOI:10.1161/circimaging.114.002666
- Newhouse JH, Murphy RX Jr. Tissue distribution of soluble contrast: effect of dose variation and changes with time. *AJR Am J Roentgenol*. 1981;136(3):463-7. DOI:10.2214/ajr.136.3.463
- Yang DH, Kim YH. CT myocardial perfusion imaging: current status and future perspectives. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017;33:1009-20. DOI:10.1007/s10554-017-1102-6
- Yun CH, Hung CL, Wen MS, et al. CT Assessment of Myocardial Perfusion and Fractional Flow Reserve in Coronary Artery Disease: A Review of Current Clinical Evidence and Recent Developments. *Korean J Radiol*. 2021;22(11):1749-63. DOI:10.3348/kjr.2020.1277
- Nørgaard BL, Leipsic J, Gaur S, et al. Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary in suspected coronary artery disease: the NXT trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next steps). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(12):1145-55. DOI:10.1016/j.jacc.2013.11.043
- Bettencourt N, Chiribiri A, Schuster A, et al. Direct comparison of cardiac magnetic resonance and multidetector computed tomography stress-rest perfusion imaging for detection of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(10):1099-107. DOI:10.1016/j.jacc.2012.12.020
- Омаров Ю.А., Веселова Т.Н., Шахнович Р.М., и др. Перфузионная компьютерная томография миокарда с чреспищеводной электрокардиостимуляцией в качестве стресс-теста у больных с пограничными стенозами в коронарных артериях: сравнение с измерениями фракционного резерва кровотока. *Кардиология*. 2021;61(1):4-11 [Omarov YuA, Veselova TN, Shakhnovich RM, et al. Computed Tomography Myocardial Perfusion Imaging With Transesophageal Atrial Pacing Stress Test in Patients With Borderline Stenoses in the Coronary Arteries: a Comparison With Fractional Flow Reserve. *Kardiologiya*. 2021;61(1):4-11 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2021.1.n1343
- Kim YH, Park SJ. Ischemia-guided percutaneous coronary intervention for patients with stable coronary artery disease. *Circ J*. 2013;77(8):1967-74. DOI:10.1253/circj.13-0376
- Coughlan JJ, MacDonnell C, Arnous S, Kiernan TJ. Fractional flow reserve in 2017: current data and everyday practice. *Exp Rev Cardiovasc Ther*. 2017;15(6):457-72. DOI:10.1080/14779072.2017.1327810
- De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2012;367(11):991-1001. DOI:10.1056/nejmx120078
- Liu X, Mo X, Zhang H, et al. A 2-year investigation of the impact of the computed tomography-derived fractional flow reserve calculated using a deep learning algorithm on routine decision-making for coronary artery disease management. *Eur Radiol*. 2021;31:7039-46. DOI:10.1007/s00330-021-07771-7
- Leipsic J, Yang TH, Thompson A, et al. CT angiography (CTA) and diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve: results from the Determination of Fractional Flow Reserve by Anatomic CTA (DeFACTO) study. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;202(5):989-94. DOI:10.2214/ajr.13.11441



30. Coenen A, Lubbers MM, Kurata A, et al. Fractional flow reserve computed from noninvasive CT angiography data: diagnostic performance of an on-site clinician-operated computational fluid dynamics algorithm. *Radiology*. 2015;274(3):674-83. DOI:10.1148/radiol.14140992
31. Chinnaiyan KM, Akasaka T, Amano T, et al. Rationale, design and goals of the HeartFlow assessing diagnostic value of non-invasive FFRCT in Coronary Care (ADVANCE) registry. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2017;11:62-7. DOI:10.1016/j.jcct.2016.12.002
32. Henriksson L, Woisetschlager M, Alfredsson J, et al. The transluminal attenuation gradient does not add diagnostic accuracy to coronary computed tomography. *Acta Radiologica*. 2021;62(7):867-74. DOI:10.1177/0284185120943042
33. Choi JH, Min JK, Labounty TM, et al. Intracoronary transluminal attenuation gradient in coronary CT angiography for determining coronary artery stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(11):1149-57. DOI:10.1016/j.jcmg.2011.09.006
34. Funama Y, Utsunomiya D, Oda S, et al. Transluminal attenuation-gradient coronary CT angiography on a 320-MDCT volume scanner: Effect of scan timing, coronary artery stenosis, and cardiac output using a contrast medium flow phantom. *Phys Med*. 2016;32(11):1415-21. DOI:10.1016/j.ejmp.2016.10.011
35. Nakanishi R, Matsumoto S, Alani A, et al. Diagnostic performance of transluminal attenuation gradient and fractional flow reserve by coronary computed tomographic angiography (FFR(CT)) compared to invasive FFR: a sub-group analysis from the DISCOVER-FLOW and DeFACTO studies. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2015;31(6):1251-9. DOI:10.1007/s10554-015-0666-2
36. Bom MJ, Driessen RS, Stuijzand WJ, et al. Diagnostic value of transluminal attenuation gradient for the presence of ischemia as defined by fractional flow reserve and quantitative positron emission tomography. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019;12(2):323-33. DOI:10.1016/S0735-1097(18)32102-8
37. Wong DT, Ko BS, Cameron JD, et al. Transluminal attenuation gradient in coronary computed tomography angiography is a novel noninvasive approach to the identification of functionally significant coronary artery stenosis: a comparison with fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(12):1271-9. DOI:10.1016/j.jacc.2012.12.029
38. Аншелес А.А., Сергиенко В.Б. Перфузия миокарда: что понимается под этим термином при визуализации различными методами лучевой диагностики? *Кардиология*. 2017;57(7):5-12 [Ansheles AA, Sergienko VB. Myocardial Perfusion Imaging Modalities: What do we Really see? *Kardiologiya*. 2017;57(7):5-12 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2017.7.10000
39. Johnson NP, Gould KL. Fractional Flow Reserve Returns to Its Origins: Quantitative Cardiac Positron Emission Tomography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(9). DOI:10.1161/CIRCIMAGING.116.005435
40. Сергиенко В.Б., Аншелес А.А., Шульгин Д.Н., и др. Методические рекомендации перфузионная сцинтиграфия и ОЭКТ миокарда. *Кардиологический вестник*. 2015;10(2):6-21 [Sergienko VB, Ansheles AA, Shulgin DN, et al. Methodical recommendations Perfusion scintigraphy and OECT of the myocardium. *Kardiologicheskiy vestnik*. 2015;10(2):6-21 (in Russian)].
41. Шипулин В.В., Саушкин В.В., Пряхин А.С., и др. Возможности перфузионной сцинтиграфии миокарда в обследовании пациентов с ишемической кардиомиопатией. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2019;9(3):155-75 [Shipulin VV, Saushkin VV, Pryakhin AS, et al. The value of myocardium perfusion imaging in assessment of patients with ischemic cardiomyopathy. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2019;9(3):155-75 (in Russian)]. DOI:10.21569/2222-7415-2019-9-3-155-175
42. Бедрицкий С.А., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г. Современные неинвазивные методы диагностики ишемической болезни сердца и роль стресс-эхокардиографии в оценке патологии сердца. *Лечебное дело*. 2018;4:62-9 [Bedritsky SA, Gendlin GE, Nikitin IG. Modern non-invasive methods for the diagnosis of coronary artery disease and the role of stress echocardiography in the assessment of heart diseases. *Lechebnoe delo*. 2018;4:62-9 (in Russian)]. DOI:10.24411/2071-5315-2018-12067
43. Perrone-Filardi P, Coca A, Galderisi M, et al. Non-invasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus paper from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), the European Society of Cardiology Council on Hypertension, and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(9):945-60. DOI:10.1093/ehjci/jex094
44. Kossaiy A, Bassil E, Kossaiy M. Stress Echocardiography: Concept and Criteria, Structure and Steps, Obstacles and Outcomes, Focused Update and Review. *Cardiol Research*. 2020;11(2):89-96. DOI:10.14740/cr851
45. Steeds RP, Wheeler R, Bhattacharyya S, et al. Stress echocardiography in coronary artery disease: a practical guideline from the British Society of Echocardiography. *Echo Research and Practice*. 2019;6(2):G17-33. DOI:10.1530/ERP-18-0068
46. Pellikka PA, Arruda-Olson A, Chaudhry FA, et al. Guidelines for performance, interpretation, and application of stress echocardiography in ischemic heart disease: From the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33:1-41.e8. DOI:10.1016/j.echo.2019.07.001
47. Porter TR, Feinstein SB, Ten Cate FJ, van den Bosch AE. New Applications in Echocardiography for Ultrasound Contrast Agents in the 21st Century. *Ultrasound Med Biol*. 2020;46. DOI:10.1016/j.ultrasmedbio.2020.01.004
48. Alajaji W, Baydoun A, Morris N, et al. Myocardial Contrast Echocardiography has Favorable Sensitivity and Specificity for Coronary Artery Disease Diagnosis in Patients with LBBB: A Meta-Analysis. *J Cardiovas Dis Diagn*. 2016;S1:003. DOI:10.4172/2329-9517.S1-003

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.07.2022



OMNIDOCTOR.RU

# Тактика антикоагулянтной терапии у пациентов с сердечными имплантируемыми электронными устройствами и субклинической фибрилляцией предсердий

Т.В. Разина<sup>1</sup>, М.В. Серова<sup>1,2</sup>, Д.А. Андреев<sup>1</sup>, Ю.С. Сазонова<sup>2</sup>, А.Г. Комарова<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

## Аннотация

В настоящее время большое внимание уделяется скринингу для выявления фибрилляции предсердий (ФП). Существенный интерес представляют больные с сердечными имплантируемыми электронными устройствами, позволяющими регистрировать эпизоды предсердных аритмий различной продолжительности, в том числе бессимптомные, которые получили название субклинической ФП (СКФП). Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что риск тромбоэмболических осложнений у пациентов с СКФП и клинически явной ФП неодинаковый. До конца не решенными остаются вопросы по тактике антикоагулянтной терапии у пациентов с СКФП. В статье представлен обзор проведенных и текущих исследований, посвященных данной проблеме, а также современные рекомендации по назначению антикоагулянтов пациентам с СКФП и сердечными имплантируемыми электронными устройствами.

**Ключевые слова:** антикоагулянтная терапия, субклиническая фибрилляция предсердий, эпизоды частого предсердного ритма, сердечные имплантируемые электронные устройства

**Для цитирования:** Разина Т.В., Серова М.В., Андреев Д.А., Сазонова Ю.С., Комарова А.Г. Тактика антикоагулянтной терапии у пациентов с сердечными имплантируемыми электронными устройствами и субклинической фибрилляцией предсердий. Терапевтический архив. 2023;95(4):347–353. DOI: 10.26442/00403660.2023.04.202189

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## REVIEW

## Tactics of anticoagulant therapy in patients with cardiac implantable electronic devices and subclinical atrial fibrillation: A review

Tatiana V. Razina<sup>1</sup>, Maria V. Serova<sup>1,2</sup>, Denis A. Andreev<sup>1</sup>, Yulia S. Sazonova<sup>2</sup>, Anna G. Komarova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov City Clinical Hospital №1, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia

## Abstract

Screening for atrial fibrillation (AF) has attracted considerable attention recently. Of special interest are patients with cardiac implantable electronic devices (CIEDs) that allow for recording episodes of atrial arrhythmias of various durations, including asymptomatic ones, in which case they are referred to as subclinical atrial fibrillation (SCAF). The available data suggest that the risk of thromboembolic events varies between patients with SCAF and clinically overt AF. As of today, the question regarding anticoagulant therapy in patients with SCAF remains unresolved. The article presents an overview of previous and ongoing studies on this issue, as well as current guidelines on anticoagulant use in patients with SCAF and CIEDs.

**Keywords:** anticoagulant therapy, subclinical atrial fibrillation, atrial high-rate episodes, cardiac implantable electronic devices

**For citation:** Razina TV, Serova MV, Andreev DA, Sazonova YuS, Komarova AG. Tactics of anticoagulant therapy in patients with cardiac implantable electronic devices and subclinical atrial fibrillation: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(4):347–353. DOI: 10.26442/00403660.2023.04.202189

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Серова Мария Владимировна** – канд. мед. наук, доц. каф. кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова». Тел.: +7(906)043-46-06; e-mail: yamarfa@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0608-9205

✉ **Maria V. Serova.** E-mail: yamarfa@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0608-9205

**Разина Татьяна Владимировна** – аспирант каф. кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0009-0006-9631-3547

**Tatiana V. Razina.** ORCID: 0009-0006-9631-3547

**Андреев Денис Анатольевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-0276-7374

**Denis A. Andreev.** ORCID: 0000-0002-0276-7374

## Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является самой распространенной аритмией среди взрослого населения. По данным мировой статистики, у 43 млн людей уже диагностирована ФП, тогда как риск развития заболевания существует у каждого 3-го человека в возрасте старше 55 лет. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении ФП, данная аритмия ассоциируется с высокой смертностью, является причиной развития инсульта, сердечной недостаточности и снижения качества жизни [1, 2], а следовательно, по-прежнему несет значимую нагрузку на систему здравоохранения.

Существенной проблемой является большая доля бессимптомной ФП, которая встречается в 30–40% случаев [3]. Кроме того, у 50–87% пациентов клинические проявления аритмии могут отсутствовать длительное время [4–6]. Прогноз в отношении развития неблагоприятных осложнений при бессимптомной ФП сопоставим или даже хуже, чем при симптомной форме, что может быть обусловлено несвоевременной диагностикой заболевания [7–9]. Трансформация пароксизмального течения аритмии в персистирующее ассоциируется с развитием предсердной атриопатии и худшими результатами лечения.

Помимо стандартных методов скрининга для выявления ФП, заключающихся в пальпации пульса и/или регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) лицам 65 лет и старше, в настоящее время широкое применение получили устройства для мониторингирования сердечного ритма и детекции аритмии. К ним относятся наружные и имплантируемые регистраторы ЭКГ. Особый интерес представляет группа пациентов с сердечными имплантируемыми электронными устройствами (СИЭУ): постоянными электрокардиостимуляторами (ЭКС), сердечными ресинхронизирующими устройствами, кардиовертерами-дефибрилляторами и имплантируемыми кардиомониторами. СИЭУ обеспечивают непрерывное мониторингирование ритма с помощью предсердного электрода с возможностью записи в памяти устройства эпизодов наджелудочковых аритмий, что позволяет выявлять даже очень короткие и бессимптомные пароксизмы ФП [10, 11]. Проведенные клинические исследования не позволяют сделать однозначный вывод о прогностическом значении и тактике ведения пациентов с ФП, детектированной только СИЭУ. В связи с этим эпизоды аритмии, зарегистрированной СИЭУ, принято относить к особой форме, для которой используется термин субклинической ФП (СКФП) и сформулированы отдельные рекомендации.

## Понятие эпизодов частого предсердного ритма, СКФП и их распространенность

Эпизоды частого предсердного ритма (ЭЧПР) – это электрическая активность предсердий, которая удовлетворяет установленным в СИЭУ критериям детекции предсердной аритмии [12]. Программируется пороговое значение частоты предсердного ритма и длительности эпизода, начиная с которых событие будет считаться ЭЧПР. Не все

ЭЧПР являются истинными наджелудочковыми аритмиями, так как существует вероятность регистрации артефактов. Следовательно, анализ внутрисердечных электрограмм (ВЭГМ), которые записываются в памяти СИЭУ, является ключевым для формулировки заключения о СКФП.

К СКФП относят ЭЧПР, детектированные СИЭУ, расцененные врачом при анализе записанной ЭКГ или ВЭГМ как ФП, трепетание предсердий или предсердная тахикардия [12]. Принято не разделять указанные аритмии и все их относить к СКФП, так как в большинстве исследований не проводился отдельный анализ связанных с ними рисков.

Не существует единого мнения об оптимальных критериях детекции ЭЧПР. В большинстве случаев значение частоты предсердного ритма устанавливается на  $\geq 175$  уд/мин, а длительности – на  $\geq 5$  мин. Очень короткие ЭЧПР ( $\leq 10$ – $20$  в день) считаются клинически незначимыми [13]. В то же время эпизоды  $\geq 5$ – $6$  мин ассоциируются с повышением риска развития клинически явной ФП [14, 15], ишемического инсульта [14, 16] и сердечно-сосудистой смерти [17]. Увеличение порога частоты и длительности повышает положительную предсказательную ценность в отношении регистрации истинных предсердных аритмий [18]. Остается неясным вопрос, что имеет большее клиническое значение – длительность одного эпизода СКФП или суммарная продолжительность эпизодов за установленный период (как правило, с момента последней проверки памяти СИЭУ), что обозначается термином «бремя ФП». В проведенных исследованиях критерии детекции ЭЧПР варьировались в широком диапазоне, что необходимо учитывать при анализе результатов.

Распространенность ЭЧПР/СКФП у пациентов с СИЭУ составляет 30–70% в зависимости от критериев диагностики [19]. У одного из этих 5–6 пациентов возникнет клинически явная ФП в течение 2,5 года [16].

## Риск тромбоэмболических осложнений у пациентов с СКФП

Клинически явная ФП ассоциирована с повышением риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО) в 4–5 раз [20]. Частота развития тромбоэмболических событий у пациентов с СКФП изучалась в ряде клинических исследований.

Впервые связь между ЭЧПР и ТЭО выявлена в субанализе исследования MOST, в котором проводилось сравнение двухкамерного и однокамерного режима стимуляции у больных с синдромом слабости синусового узла. В исследование включены 312 пациентов, анализировались ЭЧПР длительностью 5 и более минут. Наличие ЭЧПР увеличивало риск смерти и инсульта более чем в 2 раза и почти в 6 раз повышало вероятность развития клинически явной ФП [21]. Ограничениями исследования являлись небольшая выборка больных, ретроспективный дизайн, пациенты с ЭЧПР чаще имели в анамнезе указание на суправентрикулярные тахикардии, сердечную недостаточность, прием антиаритмических препаратов.

В исследовании А. Сарисси и соавт. изучались частота и предикторы ТЭО у пациентов с известным анамнезом ФП и ЭКС (725 больных). Показано, что при регистрации

Сазонова Юлия Сергеевна – канд. мед. наук, врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-7825-3513

Комарова Анна Григорьевна – канд. мед. наук, зам. глав. врача по мед. части (по Региональному сосудистому центру) ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». ORCID: 0000-0002-8633-7012

Yulia S. Sazonova. ORCID: 0000-0002-7825-3513

Anna G. Komarova. ORCID: 0000-0002-8633-7012

ЭЧПР длительностью более 24 ч в 3 раза повышается риск ТЭО. Эпизоды от 5 мин до 24 ч не ассоциированы с увеличением риска ТЭО. По мнению авторов, это связано с довольно высокой распространенностью (до 80%) коротких эпизодов у данной когорты пациентов [22]. Следует отметить, что только 36% пациентов получали антикоагулянты (антагонисты витамина К), 31% – антиагреганты, 33% больных антитромботическая терапия не проводилась. Однако частота возникновения ТЭО в подгруппах пациентов в зависимости от получаемой антитромботической терапии не анализировалась.

В исследование TRENDS включены 2486 больных с СИЭУ, одним и более фактором риска инсульта по шкале CHADS2. Пациенты разделены на 3 группы: без аритмии, с эпизодами менее 5,5 ч в день и более 5,5 ч в день. ЭЧПР длительностью более 5,5 ч в день увеличивали риск ТЭО почти в 2 раза ( $p=0,06$ ). Примечательно, что у 1/2 больных отсутствовала временная связь между эпизодом аритмии и тромбэмболическим событием [23]. В исследовании получен неожиданно низкий уровень ТЭО, что не позволило определить пороговое значение «бремени» ФП, которое достоверно ассоциировано с риском развития инсульта. У больных с ЭЧПР не проводился анализ ВЭГМ, т.е. в исследование вошли пациенты с различными наджелудочковыми аритмиями помимо ФП. Также не анализировались значения международного нормализованного отношения.

Целью исследования N. Shanmugam и соавт. являлась оценка клинической значимости ЭЧПР у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и имплантированным сердечным ресинхронизирующим устройством. Включены 560 больных, у 32% из них ранее диагностирована ФП. При длительности эпизодов аритмии более 3,8 ч за сутки вероятность развития ТЭО повышалась в 9 раз ( $p=0,006$ ), что, вероятно, обусловлено выборкой больных, изначально имеющих высокий риск ТЭО. У 73% пациентов не замечено временной связи между ЭЧПР и тромбэмболическим событием [24].

В исследовании ASSERT изучалась взаимосвязь между СКФП и риском инсульта. Критериями включения являлись: отсутствие ФП в анамнезе, возраст 65 лет и более, наличие гипертонической болезни, первичная имплантация СИЭУ. Включены 2580 пациентов, срок наблюдения составил около 2,5 года. В исследовании продемонстрировано, что при длительности эпизодов СКФП 6 мин и более риск ТЭО увеличивался в 2,5 раза ( $p=0,007$ ), развития клинически явной ФП – в 5,5 раза ( $p<0,001$ ) [25]. Важно отметить, что только в ASSERT включены пациенты без анамнеза ФП. Позже опубликованы результаты субанализа, согласно которому у пациентов с длительностью СКФП более 24 ч абсолютный риск ТЭО увеличивался в 3 раза, что сопоставимо с риском при клинически явной ФП ( $p=0,003$ ). В группе больных с продолжительностью эпизодов менее 24 ч риск ТЭО существенно не отличался от пациентов без ЭЧПР [26].

Целью объединенного проекта SOS AF [27] с включением 10 016 пациентов с СИЭУ стало определение соотношения между максимальной продолжительностью эпизода ФП в день и риском ТЭО. Анализ полученных данных показал, что длительность ЭЧПР более 1 ч увеличивает относительный риск инсульта в 2,1 раза ( $p=0,008$ ).

Таким образом, в проведенных исследованиях продемонстрировано, что эпизоды ЭЧПР/СКФП продолжительностью более 5–6 мин ассоциируются с повышенным риском развития клинически явной ФП и ТЭО. Однако риск ниже, чем при клинически явной ФП. Это может быть об-

условлено рядом причин. В исследованиях, посвященных изучению данной проблемы, к СКФП относят пароксизмы не только ФП, трепетания предсердий, но и предсердной тахикардии. Зачастую учитывалась длительность не одного эпизода аритмии, а «бремя ФП» за какой-либо период времени, который может быть достаточно продолжительным и отражать сумму коротких пароксизмов, возникающих через большие промежутки. Рядом авторов продемонстрировано отсутствие четкой временной связи между ЭЧПР/СКФП и развитием ТЭО. В настоящее время высказывается предположение, что короткие эпизоды СКФП могут быть маркерами предсердной кардиомиопатии и, следовательно, маркерами риска ТЭО. В то же время более длительные ЭЧПР (более 24 ч) могут носить непосредственную угрозу ТЭО, риск развития которых у данных больных может быть сопоставим с риском при клинически явной ФП [18].

В работе G. Votto и соавт. продемонстрировано, что у пациентов с СКФП риск ТЭО зависит также от наличия или отсутствия факторов риска по шкале CHADS2. Среди пациентов с количеством баллов по шкале CHADS2 $\leq 2$  частота ТЭО линейно зависела от продолжительности эпизодов ФП: от 0,6% при длительности эпизода аритмии менее 5 мин до 3,2% при пароксизмах более 24 ч. При сумме баллов CHADS2 $\geq 3$  риск ТЭО повышался до 5% независимо от длительности эпизода [28].

### Тактика профилактики ТЭО у пациентов с СКФП

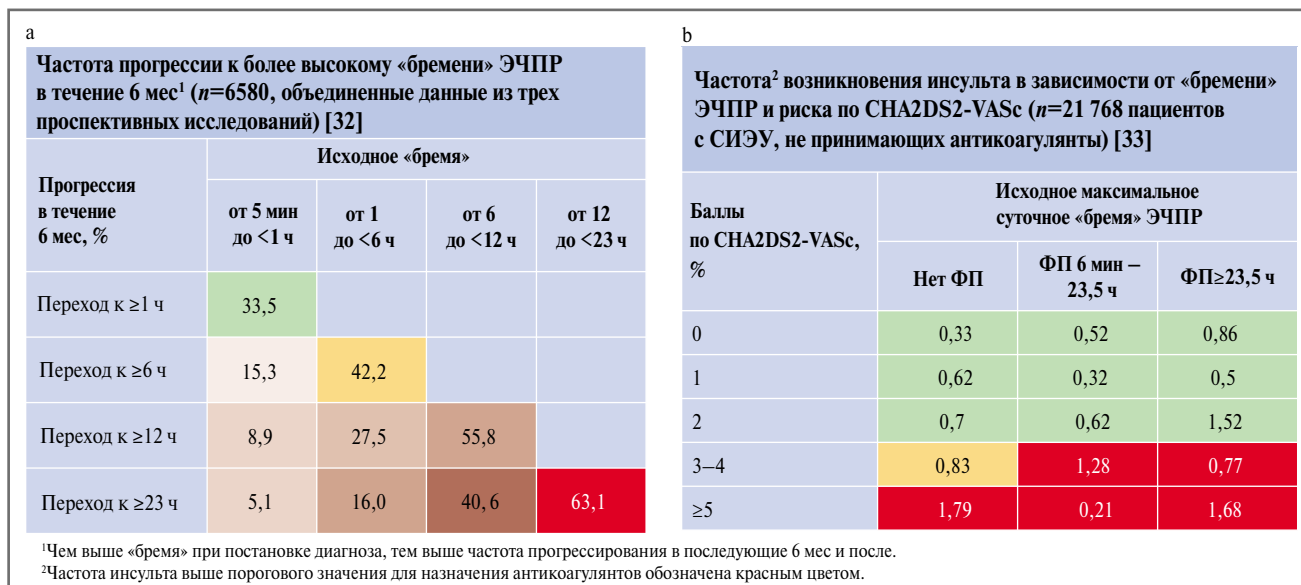
Вопрос о необходимости назначения антикоагулянтной терапии пациентам с СКФП в настоящее время продолжает дискутироваться ввиду отсутствия результатов рандомизированных исследований по данной проблеме.

В исследованиях PREDATE AF и REVEAL AF, которые посвящены выявлению ФП у пациентов с высоким риском ТЭО с использованием имплантируемых кардиомониторов, частота назначения антикоагулянтов пациентам с СКФП составила 76,4 и 56,3% соответственно [29, 30]. Однако эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии не оценивались.

Практика назначения антикоагулянтов пациентам с СИЭУ при впервые выявленной СКФП длительностью более 6 мин изучалась в ретроспективном исследовании A. Perino и соавт. Включены 10 212 пациентов без инсульта в анамнезе, с риском ТЭО по шкале CHA2DS2-VASc $\geq 2$  баллов. Риск инсульта повышался при увеличении бремени ФП. Частота назначения антикоагулянтов оказалась низкой и варьировалась от 13% при длительности эпизода аритмии от 6 мин до 1 ч до 27% при длительности эпизода более 24 ч. Антикоагулянтная терапия достоверно ассоциировалась со снижением риска инсульта только у больных с продолжительностью эпизодов СКФП более 24 ч в сутки ( $p=0,02$ ) [31].

### Рекомендации по антикоагулянтной терапии у пациентов с СКФП

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов совместно с Европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии по диагностике и лечению ФП от 2020 г. при наличии зарегистрированных ЭЧПР/СКФП рекомендовано обследование пациента для выявления сердечно-сосудистых заболеваний, оценки риска ТЭО по шкале CHA2DS2-VASc, а также регистрация ЭКГ. Рекомендовано длительное наблюдение за пациентом с оценкой данных памяти СИЭУ для своевременного выявления увеличения «бремени ФП» ( $\geq 24$  ч), а также перехода аритмии в



**Рис. 1. Прогрессирование бремени ЭЧПР (а) и частота возникновения инсульта в зависимости от суточного «бремени» ЭЧПР и риска инсульта по шкале CHA2DS2-VASc (б).**

**Примечание.** Здесь и далее на рис. 2: CHA2DS2-VASc: хроническая сердечная недостаточность, гипертоническая болезнь, возраст ≥75 лет, сахарный диабет, инсульт, сосудистые заболевания, возраст от 65 до 74 лет, женский пол.

**Fig. 1. Progression of atrial high-rate episode burden (a) and stroke rates according to AHRE daily burden and CHA2DS2-VASc score (b).**

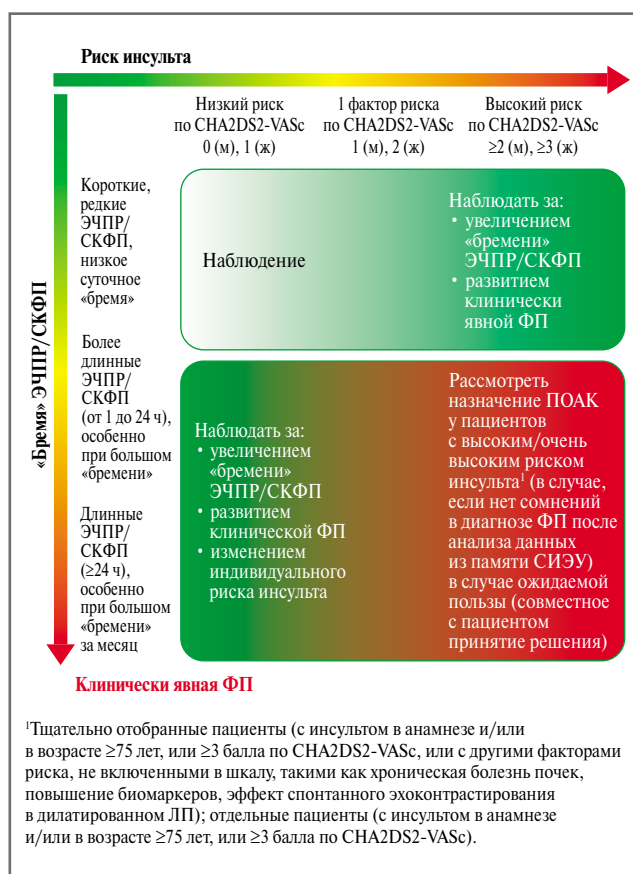
клинически явную ФП (класс рекомендаций I, уровень доказательности B) [12]. Установлено, что чем больше «бремя ФП», тем выше риск возникновения более продолжительных пароксизмов (рис. 1).

Назначение антикоагулянтной терапии может быть рассмотрено у пациентов с длительностью пароксизмов СКФП ≥24 ч и высоким риском ТЭО (рис. 2), принимая во внимание предполагаемую пользу для пациента и его предпочтения [11].

Наиболее трудную при определении тактики лечения категорию представляют больные с длительностью ЭЧПР/СКФП <24 ч (но более 5–6 мин). В проведенных исследованиях риск ТЭО повышался при увеличении продолжительности эпизодов аритмии. Однако частота назначения антикоагулянтов сильно варьировалась, отсутствуют данные о риске кровотечений, сопряженных с назначением антикоагулянтов, что не позволяет сделать достоверные выводы о пользе такой тактики. В этой группе пациентов предлагается отслеживать статистику памяти СИЭУ. При детекции эпизодов продолжительностью 1 ч и более, но менее 24 ч, при сочетании с высоким «бременем ФП» можно также рассмотреть назначение антикоагулянтов, принимая во внимание соотношение риска и пользы для пациента (см. рис. 2) [12].

### Клинические примеры

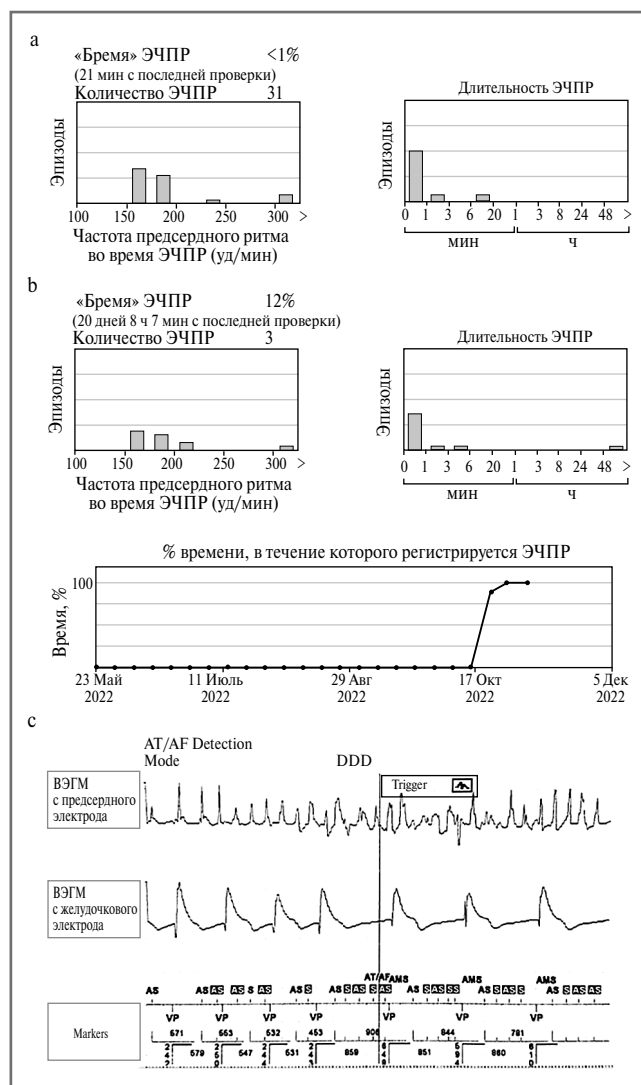
Женщина, 78 лет, обратилась для плановой проверки ЭКС. У пациентки – более 20 лет гипертоническая болезнь, в течение 10 лет – ЭКС по поводу атриовентрикулярной блокады 3-й степени. При анализе памяти ЭКС с момента последней проверки год назад выявлен 31 ЭЧПР продолжительностью от 2 до 20 мин (рис. 3, а). При анализе ВЭГМ диагностированы предсердная тахикардия, трепетание предсердий и ФП. Риск по шкале CHA2DS2-VASc – 4 балла. С учетом максимальной продолжительности эпизода менее 1 ч, низкого «бремени» ЭЧПР принято решение о наблюдении пациентки, антикоагулянты не назначены. Через



**Рис. 2. Предлагаемая тактика ведения пациентов с ЭЧПР/СКФП.**

**Примечание.** ЛП – левое предсердие, ПОАК – пероральные антикоагулянты.

**Fig. 2. Proposed management of AHRE/subclinical AF.**

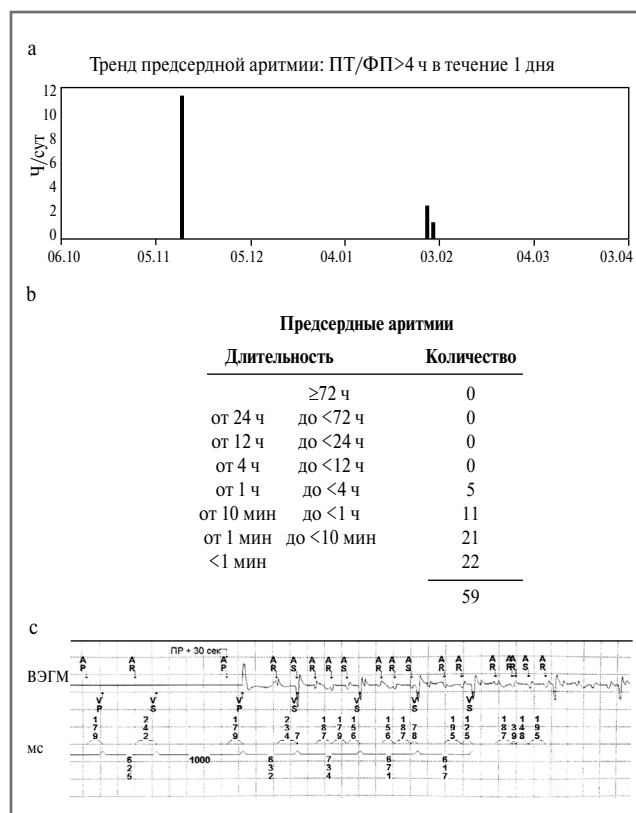


**Рис. 3. Данные из памяти ЭКС (Zephyr DR, St. Jude Medical):** а – данные первой проверки ЭКС: зарегистрирован 31 ЭЧПР. Частота предсердного ритма во время ЭЧПР – от 150 до более 300 уд/мин, что может означать наличие пароксизмов предсердной тахикардии, трепетания предсердий и ФП (левый график). Продолжительность ЭЧПР: от 1 до 20 мин (правый график); б – данные проверки через 6 мес: определяется увеличение «бремени» ЭЧПР до 20 дней 8 ч 7 мин. На нижнем графике отображено, что у пациентки с 17.10.2022 до даты проверки, что составляет более 20 дней, постоянно регистрируется ФП; с – ВЭГМ эпизода продолжительностью 20 дней.

**Примечание.** Маркеры ВЭГМ с электродов: AS – собственное предсердное событие, частота – 480 уд/мин; VP – стимулированное желудочковое событие, частота 109–70 уд/мин. Анализ ВЭГМ подтверждает ФП.

**Fig. 3. Data from an implantable device (Zephyr DR, St. Jude Medical).**

6 мес зарегистрировано 3 ЭЧПР, максимальная продолжительность 1 эпизода составила более 20 дней (рис. 3, б). При оценке ВЭГМ (рис. 3, с) подтверждена ФП. Учитывая длительность эпизода и высокий риск ТЭО, назначен апиксабан 10 мг/сут.



**Рис. 4. Данные из памяти двухкамерного ЭКС (Medtronic, Adapta DR):** а – представлены данные по «бремени» ЭЧПР за 6 мес, максимальное суточное «бремя» составило 12 ч; б – представлены данные по количеству и максимальной продолжительности ЭЧПР; с – ВЭГМ максимального ЭЧПР.

**Примечание.** ПТ – предсердная тахикардия. Маркеры ВЭГМ с электродов: AS/AR – собственное предсердное событие, AP – стимулированное предсердное событие; цикл ЭЧПР (нижний канал) 125–195 мс (соответствует средней частоте 350 уд/мин); VP – стимулированное желудочковое событие, частота 89–97 уд/мин. Анализ ВЭГМ подтверждает ФП.

**Fig. 4. Data from an implantable device (Medtronic, Adapta DR).**

Женщина, 83 года, обратилась для очередной проверки ЭКС. В анамнезе: в течение 30 лет – гипертоническая болезнь, 1,5 года назад – ишемический инсульт. Год назад диагностирован синдромом слабости синусового узла, имплантирован ЭКС. По данным статистики ЭКС с последней проверки (6 мес назад) выявлено 59 ЭЧПР продолжительностью от 1 мин до 4 ч. Ранее предсердные тахикардии не регистрировались. Максимальное суточное «бремя» ФП составило 12 ч. При анализе ВЭГМ верифицирована ФП (рис. 4). Риск по шкале CHA2DS2-VASc – 6 баллов. Учитывая высокий риск ТЭО, эпизоды СКФП длительностью 4 ч в совокупности с высоким «бременем» ФП, назначен апиксабан 10 мг/сут.

### Текущие исследования

В рандомизированное контролируемое исследование NOAH – AFNET 6 включены 2545 пациентов 65 лет и старше, с СИЭУ, без ФП в анамнезе, имеющих как минимум 2 фактора риска развития инсульта. Цель исследова-



ния – продемонстрировать преимущество использования антикоагулянтов (эдоксабана) по сравнению с ацетилсалициловой кислотой или плацебо для предотвращения ТЭО и сердечно-сосудистой смерти у пациентов с зарегистрированными ЭЧПР длительностью более 6 мин. Первичной конечной точкой является время от рандомизации до развития инсульта, других тромбоэмболических событий или смерти от сердечно-сосудистых причин [34].

Целью проспективного многоцентрового рандомизированного исследования ARTESiA является оценка эффективности антикоагулянтной терапии аписабаном по сравнению с ацетилсалициловой кислотой в профилактике ТЭО у пациентов с СКФП длительностью более 6 мин, но не более 24 ч. Всего включены 4012 больных с СИЭУ, без ФП в анамнезе, имеющих дополнительные факторы риска инсульта. Пациенты будут рандомизированы на 2 группы. В 1-й группе с целью профилактики ТЭО будет назначаться аписабан, во 2-й – ацетилсалициловая кислота. Первичными конечными точками исследования являются: частота развития тромбоэмболических событий (инсульт, транзиторная ишемическая атака и экстракраниальные системные эмболии) и большие кровотечения [35].

## Заключение

Учитывая высокую распространенность СКФП и ассоциированные с ней риски развития клинически явных ФП и ТЭО, пациенты с СИЭУ должны находиться под постоянным наблюдением врачей, занимающихся программированием данных устройств. При выявлении ЭЧПР/СКФП необходима регулярная оценка данных памяти устройства для своевременной диагностики увеличения продолжи-

тельности эпизодов и «бремени ФП», а также перехода в клинически явную ФП. Имеющиеся на сегодняшний день данные, полученные из проведенных исследований, не позволяют однозначно определить группы пациентов, кому показано назначение антикоагулянтов. Продолжающиеся исследования NOAH – AFNET 6 и ARTESiA позволят конкретизировать тактику антикоагулянтной терапии у данной категории больных.

**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

ВЭГМ – внутрисердечная электрограмма  
СИЭУ – сердечное имплантируемое электронное устройство  
СКФП – субклиническая фибрилляция предсердий  
ТЭО – тромбоэмболические осложнения

ФП – фибрилляция предсердий  
ЭКГ – электрокардиограмма  
ЭКС – постоянный электрокардиостимулятор  
ЭЧПР – эпизоды частого предсердного ритма

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death. *Circulation*. 1998;98(10):946-52. DOI:10.1161/01.cir.98.10.946
2. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med*. 2002;113(5):359-64. DOI:10.1016/s0002-9343(02)01236-6
3. Chugh SS, Blackshear JL, Shen WK, et al. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: Clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(2):371-8. DOI:10.1016/s0735-1097(00)01107-4
4. Akao M, Chun YH, Wada H, et al. Current status of clinical background of patients with atrial fibrillation in a community-based survey: The Fushimi AF Registry. *J Cardiol*. 2013;61(4):260-6. DOI:10.1016/j.jjcc.2012.12.002
5. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, et al. Atrial Fibrillation Management: A prospective survey in ESC member countries. *Eur Heart J*. 2005;26(22):2422-34. DOI:10.1093/eurheartj/ehi505
6. Rienstra M, Vermond RA, Crijns HJGM, et al. Asymptomatic persistent atrial fibrillation and outcome: Results of the race study. *Heart Rhythm*. 2014;11(6):939-45. DOI:10.1016/j.hrthm.2014.03.016
7. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, et al. All-cause mortality in 272 186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995–2008: A Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J*. 2013;34(14):1061-7. DOI:10.1093/eurheartj/ehs469
8. Boriani G, Laroche C, Diemberger I, et al. Asymptomatic atrial fibrillation: Clinical correlates, management, and outcomes in the EORP-AF Pilot general registry. *Am J Med*. 2015;128(5). DOI:10.1016/j.amjmed.2014.11.026
9. Rienstra M, Lubitz SA, Mahida S, et al. Symptoms and functional status of patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;125(23):2933-43. DOI:10.1161/circulationaha.111.069450
10. Байрамова С.А., Романов А.Б., Mittal S., и др. Имплантируемый аппарат длительного мониторингирования ЭКГ для выявления фибрилляции предсердий после абляции кавотрикуспидального перешейка у пациентов с трепетанием предсердий. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2015;19(3):100-9 [Bajramova SA, Romanov AB, Mittal S, et al. Long-term ECG monitoring using an implantable loop recorder for the detection of atrial fibrillation after cavotricuspid isthmus ablation in patients with atrial flutter. *Patologiya krovoobrashheniya i kardiokirurgiya*. 2015;19(3):100-9 (in Russian)].
11. Мамчур С.Е., Иваницкий Э.А., Поликутина О.М., и др. Эффективность выявления мерцательной аритмии при криптогенном инсульте по данным имплантируемых мониторов электрокардиограммы: пилотное исследование. *Сибирский медицинский журнал*. 2019;34(2):47-53 [Mamchur SE, Ivanitskiy EA, Polikutina OM, et al. Efficacy of atrial fibrillation detection in cryptogenic stroke according to data of implantable loop recorders: pilot study. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2019;34(2):47-53 (in Russian)]. DOI:10.29001/2073-8552-2019-34-2-47-53
12. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (eacs). *Eur Heart J*. 2020;42(5):373-498. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612
13. Swiryn S, Orlov MV, Benditt DG, et al. Clinical implications of brief device-detected atrial tachyarrhythmias in a cardiac rhythm

- management device population. *Circulation*. 2016;134(16):1130-40. DOI:10.1161/circulationaha.115.020252
14. Mahajan R, Perera T, Elliott AD, et al. Subclinical device-detected atrial fibrillation and stroke risk: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1407-15. DOI:10.1093/eurheartj/ehx731
  15. Boriani G, Glotzer TV, Ziegler PD, et al. Detection of new atrial fibrillation in patients with cardiac implanted electronic devices and factors associated with transition to higher device-detected atrial fibrillation burden. *Heart Rhythm*. 2018;15(3):376-83. DOI:10.1016/j.hrthm.2017.11.007
  16. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *New Engl J Med*. 2012;366(2):120-9. DOI:10.1056/nejmoa1105575
  17. Gonzalez M, Keating RJ, Markowitz SM, et al. Newly detected atrial high rate episodes predict long-term mortality outcomes in patients with permanent pacemakers. *Heart Rhythm*. 2014;11(12):2214-21. DOI:10.1016/j.hrthm.2014.08.019
  18. Hohnloser HS, Capucci A, Fain E, et al. Asymptomatic atrial fibrillation and stroke evaluation in pacemaker patients and the atrial fibrillation reduction atrial pacing trial (assert). *Am Heart J*. 2006;152(3):442-7. DOI:10.1016/j.ahj.2006.02.016
  19. Diederichsen SZ, Haugan KJ, Brandes A, et al. Natural History of Subclinical Atrial Fibrillation Detected by Implanted Loop Recorders. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(22):2771-81. DOI:10.1016/j.jacc.2019.09.050
  20. Lip GYH, Nieuwlaet R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach. *Chest*. 2010;137(2):263-72. DOI:10.1378/chest.09-1584
  21. Glotzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J, et al. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the Atrial Diagnostics Ancillary Study of the MODe Selection Trial (MOST). *Circulation*. 2003;107(12):1614-9. DOI:10.1161/01.CIR.0000057981.70380.45
  22. Capucci A, Santini M, Padeletti L, et al. Monitored atrial fibrillation duration predicts arterial embolic events in patients suffering from bradycardia and atrial fibrillation implanted with antitachycardia pacemakers. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(10):1913-20. DOI:10.1016/j.jacc.2005.07.044
  23. Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, et al. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2(5):474-80. DOI:10.1161/circep.109.849638
  24. Shanmugam N, Boerdlein A, Proff J, et al. Detection of atrial high-rate events by continuous home monitoring: Clinical significance in the heart failure-cardiac resynchronization therapy population. *Europace*. 2011;14(2):230-7. DOI:10.1093/europace/eur293
  25. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *New England J Med*. 2012;366(2):120-9. DOI:10.1056/nejmoa1105575
  26. Van Gelder IC, Healey JS, Crijns HJGM, et al. Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in assert. *Eur Heart J*. 2017;38(17):1339-44. DOI:10.1093/eurheartj/ehx042
  27. Boriani G, Glotzer TV, Santini M, et al. Device-detected atrial fibrillation and risk for stroke: an analysis of >10,000 patients from the SOS AF project (Stroke preventiOn Strategies based on Atrial Fibrillation information from implanted devices). *Eur Heart J*. 2014;35(8):508-16. DOI:10.1093/eurheartj/ehx491
  28. Botto GL, Padeletti L, Santini M, et al. Presence and duration of atrial fibrillation detected by continuous monitoring: crucial implications for the risk of thromboembolic events. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20(3):241-8. DOI:10.1111/j.1540-8167.2008.01320.x
  29. Nasir JM, Pomeroy W, Marler A, et al. Predicting Determinants of Atrial Fibrillation or Flutter for Therapy Elucidation in Patients at Risk for Thromboembolic Events (PREDATE AF) Study. *Heart Rhythm*. 2017;14(7):955-61. DOI:10.1016/j.hrthm.2017.04.026
  30. Reiffel JA, Verma A, Kowey PR, et al. Incidence of previously undiagnosed atrial fibrillation using insertable cardiac monitors in a high-risk population. *JAMA Cardiol*. 2017;2(10):1120. DOI:10.1001/jamacardio.2017.3180
  31. Perino AC, Fan J, Askari M, et al. Practice variation in anticoagulation prescription and outcomes after device-detected atrial fibrillation. *Circulation*. 2019;139(22):2502-12. DOI:10.1161/circulationaha.118.038988
  32. Boriani G, Glotzer TV, Ziegler PD, et al. Detection of new atrial fibrillation in patients with cardiac implanted electronic devices and factors associated with transition to higher device-detected atrial fibrillation burden. *Heart Rhythm*. 2018;15(3):376-83. DOI:10.1016/j.hrthm.2017.11.007
  33. Celikyurt U, Knecht S, Kuehne M, et al. Incidence of new-onset atrial fibrillation after cavotricuspid isthmus ablation for atrial flutter. *Europace*. 2017;19(11):1776-80. DOI:10.1093/europace/euw343
  34. Kirchhof P, Blank BE, Calvert M, et al. Probing oral anticoagulation in patients with atrial high rate episodes: Rationale and design of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial high rate episodes (Noah-AFNET 6) trial. *Am Heart J*. 2017;190:12-8. DOI:10.1016/j.ahj.2017.04.015
  35. Lopes RD, Alings M, Connolly SJ, et al. Rationale and design of the apixaban for the reduction of thrombo-embolism in patients with device-detected sub-clinical atrial fibrillation (ARTESiA) trial. *Am Heart J*. 2017;189:137-45. DOI:10.1016/j.ahj.2017.04.008

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.03.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Ультразвуковые исследования с контрастированием: история, применение в практике и перспективы

О.Ю. Миронова<sup>✉</sup>, М.А. Исайкина, Г.О. Исаев, М.В. Бердышева, В.В. Фомин

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

## Аннотация

В статье обсуждаются этапы становления и развития ультразвуковой диагностики, в том числе с контрастным усилением. Изложены основные принципы усиления, виды контрастных препаратов. Приведены примеры использования контрастно-усиленного ультразвукового исследования в разных областях медицины. Обсуждены перспективы метода и его место в клинической практике.

**Ключевые слова:** история медицины, ультразвуковое исследование, ультразвуковое исследование с контрастным усилением, эхокардиография, контрастные препараты

**Для цитирования:** Миронова О.Ю., Исайкина М.А., Исаев Г.О., Бердышева М.В., Фомин В.В. Ультразвуковые исследования с контрастированием: история, применение в практике и перспективы. Терапевтический архив. 2023;95(4):354–358. DOI: 10.26442/00403660.2023.04.202157

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

HISTORY OF MEDICINE

## Contrast-enhanced ultrasound: history, application and perspectives

Olga Iu. Mironova<sup>✉</sup>, Maria A. Isaikina, Georgy O. Isaev, Maria V. Berdysheva, Victor V. Fomin

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

## Abstract

The article discusses the stages of formation and development of ultrasound diagnostics, including those with contrast enhancement. The main types of contrast agents and their mechanism of action are presented. Examples of the use of contrast-enhanced ultrasound in various fields of medicine are given. The prospects of the method and its place in clinical practice are discussed.

**Keywords:** medical history, ultrasound, contrast-enhanced ultrasound, echocardiography, contrast agents

**For citation:** Mironova Olu, Isaikina MA, Isaev GO, Berdysheva MV, Fomin VV. Contrast-enhanced ultrasound: history, application and perspectives. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(4):354–358. DOI: 10.26442/00403660.2023.04.202157

## Введение

Ультразвуковые исследования (УЗИ) являются незаменимым методом диагностики в клинической практике. Сложно представить современную медицину без использования УЗИ. УЗИ используется практически во всех областях медицины. Благодаря своему удобству, простоте в освоении, отсутствию лучевой нагрузки и низкой себестоимости данный метод применяется повсеместно. Использование внутривенных контрастных агентов значительно повысило разрешающие способности УЗИ, что вывело ультразвуковую диагностику на новый уровень,

ставя ее порой по диагностической точности в один ряд с магнитно-резонансной (МРТ) и компьютерной томографией.

## История развития УЗИ

История открытия ультразвуковых лучей берет начало с 1794 г., когда Лаззаро Спалланцани, итальянский биолог и естествоиспытатель, исследуя поведение летучих мышей, предположил, что их ориентирование в пространстве связано не со зрением, а с излучением и последующим улавливанием звуковых волн [1].

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Миронова Ольга Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. E-mail: mironova\_o\_yu@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-5820-1759

Исайкина Мария Алексеевна – канд. мед. наук, ассистент каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0001-6440-8636

Исаев Георгий Олегович – аспирант каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-4871-8797

Бердышева Мария Валерьевна – студентка. ORCID: 0000-0002-3393-6863

Фомин Виктор Викторович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию, зав. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-2682-4417

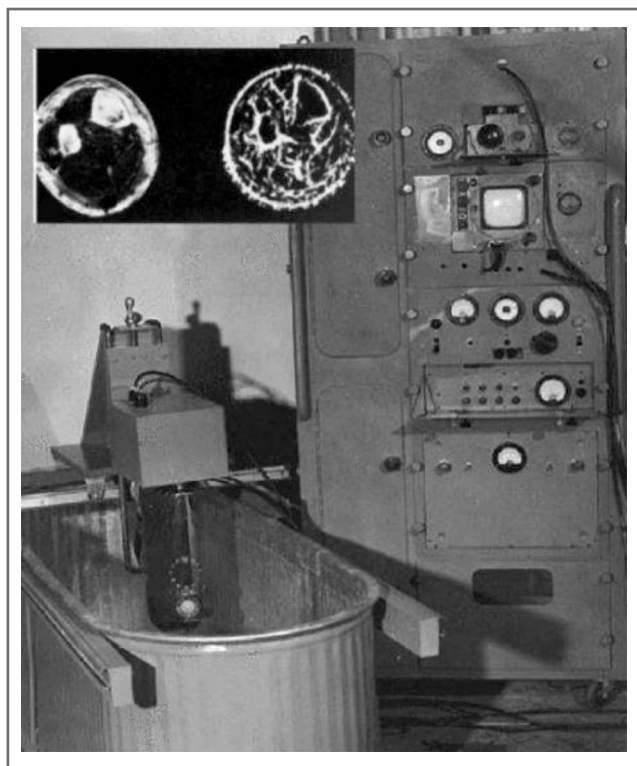
<sup>✉</sup>Olga Iu. Mironova. E-mail: mironova\_o\_yu@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-5820-1759

Maria A. Isaikina. ORCID: 0000-0001-6440-8636

Georgy O. Isaev. ORCID: 0000-0002-4871-8797

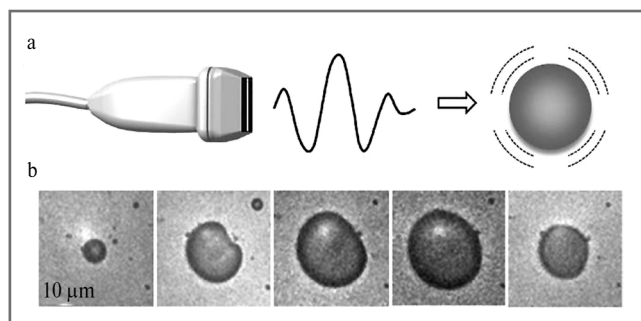
Maria V. Berdysheva. ORCID: 0000-0002-3393-6863

Victor V. Fomin. ORCID: 0000-0002-2682-4417



**Рис. 1.** Второе поколение «Сомаскопа», ультразвукового аппарата, созданного Дугласом Хоури и его компанией [7].

**Fig. 1.** Ultrasonic device created by Douglas Howry and Joseph Holmes, from the University of Colorado [7].



**Рис. 2.** Явление кавитации микропузырьков, наблюдаемое при видеомикроскопии [18].

**Fig. 2.** The phenomenon of microbubbles cavitation observed in videomicroscopy [18].

В 20-х годах XX в. начинается активное изучение биологических эффектов ультразвуковых волн. Так, румынский физик Неда Маринеско в 1927 г. в Париже защищает диссертацию по молекулярной биофизике под руководством Жана Перрена и организует первую ультразвуковую лабораторию [2], специализирующуюся на эхолокации. Свои результаты он публикует в двух частях в 1937 г. [3].

В медицине первые попытки использования ультразвука принадлежат Карлу Теодору Дюссику, австрийскому психоневрологу. В 1942 г. он опубликовал статьи, основанные на его исследованиях мозга и визуализации в нем опухолей [4, 5].

В 1949 г. американский ученый Дуглас Хоури начал эксперименты со своим аппаратом УЗИ, представляющим резервуар с жидкостью, куда погружался пациент [6]. На

протяжении нескольких лет он совершенствовал методику и создал прототип современного двухкамерного УЗИ-аппарата, работающего в В-режиме (рис. 1).

Сфера клинического применения УЗИ расширяется, и в 1955 г. Ларс Лескелл начинает его использование в А-режиме (основан на фиксации амплитуды) для получения эхоэнцефалограмм [8]. В 1954 г. кардиолог Инге Эдлер и физик Хельмут Герц из Швеции вводят УЗИ в диагностику сердца и используют уже М-режим, который является усовершенствованным А-режимом с усилением яркости и возможностью получать изображение органа в движении [9], положив начало эхокардиографии (ЭхоКГ). А через год в 1955 г. японский физик Шигео Сатомура со своей командой применяет эффект Доплера в медицине и использует его для измерения пульсации сердца и кровеносных сосудах [10]. В конце 1960-х годов Джин Странднесс с группой инженеров разрабатывает первые устройства для диагностики сосудистых заболеваний, используя дуплексную визуализацию и добившись возможности исследования структур и получения гемодинамических данных в режиме реального времени [7].

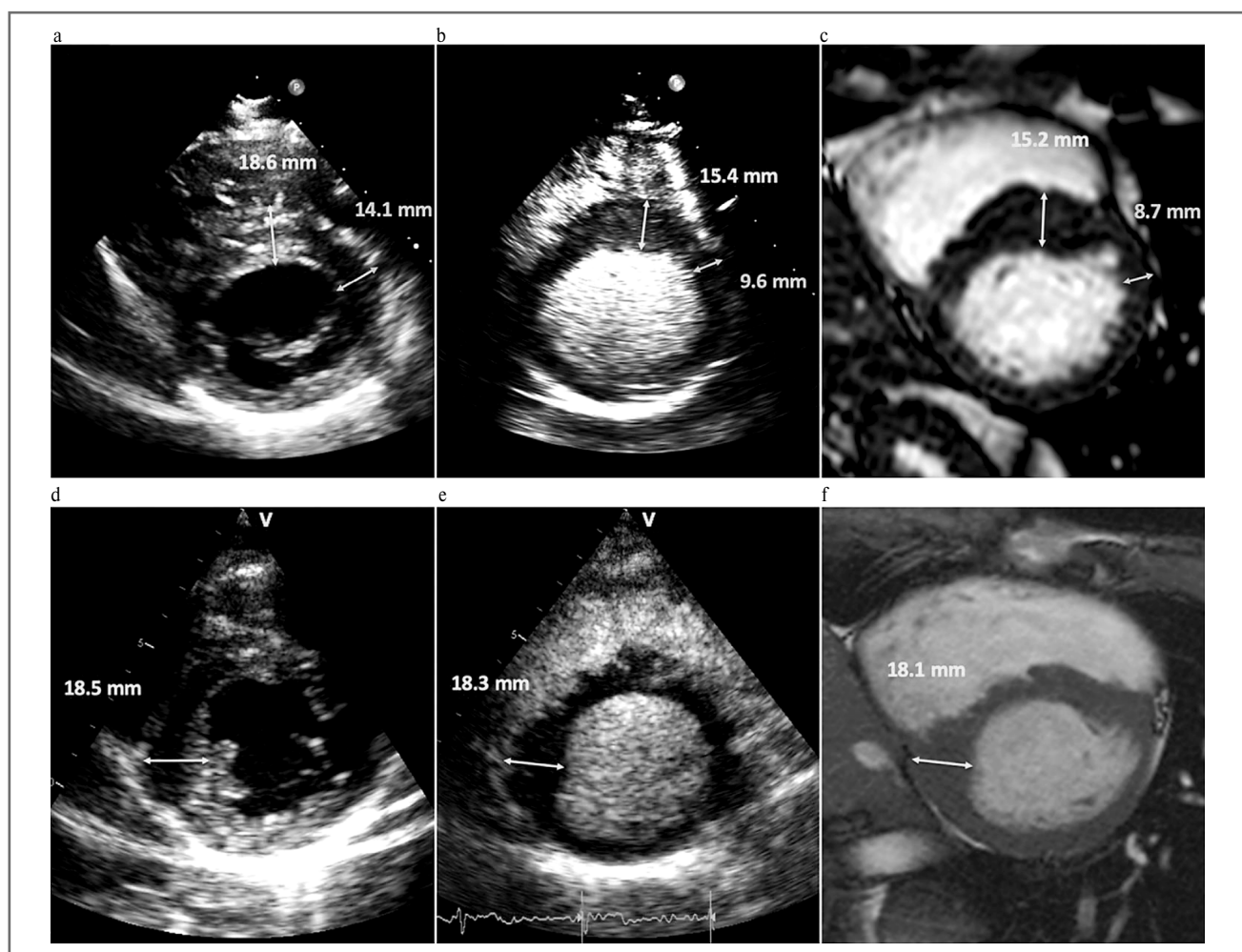
В 1982 г. компания Aloka разрабатывает и выпускает первую установку с возможностью цветовой визуализации для оценки сосудистой анатомии и гемодинамики и через несколько лет публикует результаты своих исследований [11].

### История развития контрастно-усиленных исследований

В 1968 г. Клод Джойнер отметил усиление сигнала при УЗИ аорты в М-режиме при введении контрастного вещества [12]. Исследования продвинулись дальше и доказали, что усиление сигнала также наблюдается при оттягивании поршня шприца на себя и смешении вводимой жидкости с кровью, что объясняется стабилизацией вводимого вещества альбуминами крови [13].

Создание качественного контрастного препарата сопровождалось рядом сложностей: необходимое время циркуляции в крови, стабильность, безопасность, проходимость тонких капилляров сосудов во избежание тромбозов.

В 1984 г. С. Фейнштейн и соавт. смогли справиться с этой задачей и создать контрастный препарат I поколения, представляющий собой стабильные инкапсулированные пузырьки путем ультразвуковой обработки раствора альбумина сыворотки крови человека, которые впервые применились в ЭхоКГ [14, 15]. С этого момента началась эра контрастных препаратов. Созданы успешные современные ультразвуковые контрастные вещества II поколения, которые не диффундируют в интерстициальные ткани, являясь исключительно внутрисосудистыми агентами. Благодаря этому возможно многократное введение препарата без паренхиматозного контрастного усиления [16]. В качестве контрастного агента используются микропузырьки газа, имеющего высокую эхогенность и низкую растворимость в крови. Размер пузырьков колеблется от 1 до 6  $\mu\text{m}$ . В качестве газа используются перфторуглероды или гексафторид серы, инкапсулированный в мембрану из монослоя липидов или альбумина, что препятствует мгновенной диффузии газа [17]. Контрастирование достигается за счет явления ультразвуковой кавитации – микропузырьки под действием ультразвуковых волн начинают колебаться (сужаться и расширяться), что создает ультразвуковой сигнал, который улавливается датчиком (рис. 2). Применение микропузырьков в качестве контрастного агента абсолютно безопасно и оказывает отрицательное влияние в мини-



**Рис. 3.** Сравнение стандартной ЭхоКГ (а, d), контраст-усиленной ЭхоКГ (b, e) и МРТ сердца у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (с, f) [31].

**Fig. 3.** Comparison of standard EchoCG (a, d), contrast-enhanced EchoCG (b, e) and MRI in patients with hypertrophic cardiomyopathy (c, f) [31].

мальном количестве наблюдений (0,01%), безопасность метода доказана при многих клинических состояниях, в том числе в педиатрической практике [18–20]. Еще одним преимуществом данного исследования является безопасность для почек, так как после циркуляции оболочка начинает растворяться и метаболизируется в основном в печени, а газ, находящийся внутри пузырьков, выдыхается легкими [21]. Проходя мимо участка визуализации, микропузырьки отражают сигнал, отличный от окружающей ткани, тем самым контрастируя с ней.

### Область применения УЗИ с контрастированием

Данная методика получила широкое применение в онкологии, позволив определять метастатические поражения паренхиматозных органов, первичные опухоли, их количество и размер, локализацию и отношение к сосудистым структурам, изменения на микроциркуляторном уровне, помогая дифференцировать воспалительные изменения от доброкачественных находок. Учитывая безопасность и доступность методики, данный вид исследования широко используется для оценки эффективности химиотерапии, а также активности кровотока, например у пациентов после трансплантации почки.

Большую роль контрастно-усиленное УЗИ играет в нефрологии: в определении почечной микрососудистой перфузии при хронической болезни почек и степени фиброза [21–23]. Данный вид УЗИ имеет преимущество и перед цветовой доплерографией, которая может отображать кровеносные сосуды размером до 100 мкм, а УЗИ с контрастированием может визуализировать сосуды размером до 40 мкм [24].

УЗИ органов брюшной полости и, в частности, печени является рутинным исследованием в клинической практике. Контрастное усиление может значительно улучшить качество получаемых результатов, что в особенности требуется для пациентов, которым противопоказано проведение МРТ или компьютерно-томографических исследований органов брюшной полости, для которых УЗИ остается единственным доступным вариантом. С помощью введения контрастного вещества повышается качество диагностики злокачественных новообразований печени благодаря феномену позднего контрастирования опухолей, также при применении контрастного вещества значительно повышается чувствительность в отношении гемангиом, которые становятся отчетливо видны при проведении исследования [24, 25].

Одним из наиболее перспективных направлений использования контрастирования в ЭхоКГ является кон-

трастирование левого желудочка [19]. Контрастирование полости левого желудочка способно улучшить качество диагностики целого ряда клинических состояний: определение нарушений локальной сократимости, оценка фракции выброса, выявление внутриполостных образований (тромб, миксома), диагностика гипертрофической кардиомиопатии, эозинофильного миокардита, псевдоаневризмы, некомпактного миокарда [19, 26–30]. В некоторых случаях (например, при оценке фракции выброса и функции левого желудочка) чувствительность метода может сравниться с проведением МРТ сердца (рис. 3) [28].

### Перспективы

Перспективным является использование микропузырьков в качестве транспортировщиков лекарств непосредственно к месту поражения. Микропузырьки, заполненные лекарством, под действием ультразвука могут разрушаться, создавая местно наибольшую концентрацию препарата, что может быть использовано для усиления таргетной терапии онкологических заболеваний, а также при необходимости локальных инвазий, например для ослабления степени кровотечения при внутричерепных геморрагиях [32–34].

Активно проводятся опыты по превращению микропузырьков в биомаркеры, способные крепиться к определенным структурам или тканям. Для этого в оболочку пузырька включают лиганды, способные связываться с определенными белками или рецепторами клеточной стенки. Микропузырьки связываются с мишенями и тем самым позволяют лучше контрастировать искомое образование при УЗИ. В зависимости от лиганд-рецепторного взаимодействия возможно контрастирование опухолей, зон ишемии, воспаления и т.д. [32, 34].

С появлением высокочастотных ультразвуковых датчиков, способных выдавать до 1000 изображений в секунду (для сравнения: обычные датчики – около 30 с) стало возможным получение ультразвуковых изображений высокого качества. Применение высокочастотных датчиков в совокупности с контрастированием перспективно для оценки гемодинамики, фракции выброса левого желудочка и стенотических

поражений сосудов благодаря оценке распределения микропузырьков по руслу сосуда/полости сердца, улучшенное качество изображения с большим количеством кадров в секунду позволяет уменьшить операторозависимость метода, делая его более объективным [31].

### Заключение

УЗИ с контрастным усилением имеет богатую историю развития и перспективное будущее. Вышло множество работ, показывающих эффективность данной методики, однако она до сих пор не нашла широкого клинического применения. Мы считаем, что данный метод необоснованно бедно представлен в практике врачей, особенно в нашей стране, и требует активного внедрения в практическую медицину в связи с его высокой диагностической точностью и специфичностью.

**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

МРТ – магнитно-резонансная томография  
УЗИ – ультразвуковое исследование

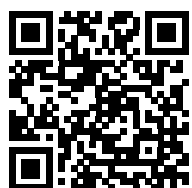
ЭхоКГ – эхокардиография

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Wiener WR, Lausen GD. Audition for the Traveler Who Is Visually Impaired. In: Eds. BB Blasch, WR Wiener, RL Welsch. Foundations of Orientation and Mobility. New York: AFB Press, 1997; p. 146.
- Marinesco N, Trillat JJ. Action des ultrasons sur les plaques photographique. *C R Acad Sci.* 1933;196:858-60.
- Marinesco N. Propriétés piézo-chimiques, physiques et biophysiques des ultrasons. I et II. Actualités scientifiques et industrielles. 522 & 523. Paris: Hermann, 1937.
- Dussik K. Über die Möglichkeit hochfrequente mechanische Schwingungen als diagnostisches Hilfsmittel zu verwenden. *Z Neur.* 1942;174:153.
- Dussik K. Ultraschallanwendung in der Diagnostik und Therapie des Erkrankungs des zentralen Nervensystems. *Ultrasch in der Med.* 1949;1:283.
- Howry DH, Bliss WR. Ultrasonic visualization of soft tissue structures of the body. *J Lab Clin Med.* 1952;40:579-92.
- Strandness DE Jr, McCutcheon EP, Rushmer RF. Application of a transcutaneous Doppler flowmeter in evaluation of occlusive arterial disease. *Surg Gynecol Obstet.* 1966;122(5):1039-45.
- Leksell L. Echoencephalography I. Detection of intracranial complications following head injury. *Acta Chir Scandinav.* 1955;110:301.
- Edler I, Hertz CH. The use of ultrasonic reflectoscope for the continuous recording of movements of heart walls. *Kungl Fysiogr Sällsk i Lund firhandl.* 1954;24:5.
- Satomura S. Ultrasonic Doppler Method for the Inspection of Cardiac Functions. *J Acoust Soc Am.* 1957;29(11):1181-5. DOI:10.1121/1.1908737
- Kasai C, Namekawa K, Koyano A, Omoto R. Real-Time Two-Dimensional Blood Flow Imaging Using an Autocorrelation Technique. *IEEE Transactions on Sonics and Ultrasonics.* 1985;32(3):458-64. DOI:10.1109/T-SU.1985.31615
- Gramiak R, Shah P. Echocardiography of the aortic root. *Invest Radiol.* 1968;3:356-66.

13. Enhancing the Role of Ultrasound with Contrast Agents. Ed. R Lencioni. Springer, 2006; p. 262.
14. Feinstein SB, Shah PM, Bing RJ, et al. Microbubble dynamics visualized in the intact capillary circulation. *J Am Coll Cardiol*. 1984;4(3):595-600. DOI:10.1016/s0735-1097(84)80107-2
15. Schürmann R, Schlieff R. Saccharide-based contrast agents. Characteristics and diagnostic potential. *Radiol Med*. 1994;87(5 Suppl. 1):15-23.
16. Kalantarina K, Okusa MD. Ultrasound contrast agents in the study of kidney function in health and disease. *Drug Discov Today Dis Mech*. 2007;4(3):153-8. DOI:10.1016/j.ddmec.2007.10.006
17. Qin S, Caskey CF, Ferrara KW. Ultrasound contrast microbubbles in imaging and therapy: physical principles and engineering. *Phys Med Biol*. 2009;54(6):R27-57. DOI:10.1088/0031-9155/54/6/R01
18. Wei K, Mulvagh SL, Carson L, et al. The safety of deFinity and Optison for ultrasound image enhancement: a retrospective analysis of 78,383 administered contrast doses. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(11):1202-6. DOI:10.1016/j.echo.2008.07.019
19. Lindner JR. Contrast echocardiography: current status and future directions. *Heart*. 2021;107(1):18-24. DOI:10.1136/heartjnl-2020-316662
20. Porter TR, Mulvagh SL, Abdelmoneim SS, et al. Clinical Applications of Ultrasonic Enhancing Agents in Echocardiography: 2018 American Society of Echocardiography Guidelines Update. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018;31(3):241-74. DOI:10.1016/j.echo.2017.11.013
21. Levey AS, Cattran D, Friedman A, et al. Proteinuria as a surrogate outcome in CKD: report of a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration. *Am J Kidney Dis*. 2009;54(2):205-26. DOI:10.1053/j.ajkd.2009.04.029
22. Jeong S, Park SB, Kim SH, et al. Clinical significance of contrast-enhanced ultrasound in chronic kidney disease: a pilot study. *J Ultrasound*. 2019;22(4):453-60. DOI:10.1007/s40477-019-00409-x
23. Wang L, Xia P, Lv K, et al. Assessment of renal tissue elasticity by acoustic radiation force impulse quantification with histopathological correlation: preliminary experience in chronic kidney disease. *Eur Radiol*. 2014;24(7):1694-9. DOI:10.1007/s00330-014-3162-5
24. Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver – update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultraschall Med*. 2013;34(1):11-29. DOI:10.1055/s-0032-1325499
25. Erlichman DB, Weiss A, Koenigsberg M, Stein MW. Contrast enhanced ultrasound: A review of radiology applications. *Clin Imaging*. 2020;60(2):209-15. DOI:10.1016/j.clinimag.2019.12.013
26. Bansal M, Kasliwal RR. Echocardiography for left atrial appendage structure and function. *Indian Heart J*. 2012;64(5):469-75. DOI:10.1016/j.ihj.2012.07.020
27. Eriksson MJ, Sonnenberg B, Woo A, et al. Long-term outcome in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(4):638-45. DOI:10.1016/s0735-1097(01)01778-8
28. Hoffmann R, Barletta G, von Bardeleben S, et al. Analysis of left ventricular volumes and function: a multicenter comparison of cardiac magnetic resonance imaging, cine ventriculography, and unenhanced and contrast-enhanced two-dimensional and three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(3):292-301. DOI:10.1016/j.echo.2013.12.005
29. Kurt M, Shaikh KA, Peterson L, et al. Impact of contrast echocardiography on evaluation of ventricular function and clinical management in a large prospective cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(9):802-10. DOI:10.1016/j.jacc.2009.01.005
30. Ogbogu PU, Rosing DR, Horne MK 3rd. Cardiovascular manifestations of hypereosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007;27(3):457-75. DOI:10.1016/j.iac.2007.07.001
31. Vos HJ, Voorneveld JD, Groot Jebbink E, et al. Contrast-Enhanced High-Frame-Rate Ultrasound Imaging of Flow Patterns in Cardiac Chambers and Deep Vessels. *Ultrasound Med Biol*. 2020;46(11):2875-90. DOI:10.1016/j.ultrasmedbio.2020.07.022
32. Frinking P, Segers T, Luan Y, Tranquart F. Three Decades of Ultrasound Contrast Agents: A Review of the Past, Present and Future Improvements. *Ultrasound Med Biol*. 2020;46(4):892-908. DOI:10.1016/j.ultrasmedbio.2019.12.008
33. Nittayacharn P, Yuan HX, Hernandez C, et al. Enhancing Tumor Drug Distribution With Ultrasound-Triggered Nanobubbles. *J Pharm Sci*. 2019;108(9):3091-8. DOI:10.1016/j.xphs.2019.05.004
34. Chong WK, Papadopoulou V, Dayton PA. Imaging with ultrasound contrast agents: current status and future. *Abdom Radiol (NY)*. 2018;43(4):762-72. DOI:10.1007/s00261-018-1516-1

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.09.2022



OMNIDOCTOR.RU



## Поздравление от редакции журнала «Терапевтический архив»



В апреле 2023 г. отметил свой юбилей известный терапевт и кардиолог, ведущий специалист в области изучения патогенетических механизмов, диагностики и лечения артериальной гипертензии, вице-президент Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, профессор Валерий Иванович Подзолков.

В.И. Подзолков с отличием закончил Первый Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова и продолжил профессиональную и научную деятельность в стенах своей альма-матер, пройдя путь от клинического ординатора до доктора медицинских наук, профессора и заведующего кафедрой. Многие годы профессор В.И. Подзолков руководил отделом клинической ординатуры и интернатуры, являлся деканом межвузовского медико-технического факультета, деканом ФДПОП, начальником управления послевузовского образования.

Многолетняя многогранная научная и практическая деятельность Валерия Ивановича посвящена изучению патогенетических механизмов гипертонической болезни, он создал стройную концепцию о нарушении обмена моноаминов и их циркадных ритмов на начальной стадии гипертонической болезни. Одним из первых В.И. Подзолков начал применять метод суточного монитори-

рования артериального давления, ставший «золотым стандартом», в научных исследованиях и практической работе.

Валерий Иванович является признанным авторитетом в области изучения состояния микроциркуляции, им предложена концепция ведущей роли микроциркуляторных нарушений в генезе развития и прогрессирования поражения органов-мишеней при гипертонической болезни. Результаты работы обобщены в монографии «Микроциркуляция в кардиологии» и представлены в многочисленных публикациях и докладах, одним из первых применил и внедрил в клиническую практику метод лазерной доплеровской флуометрии для исследования микроциркуляции.

Профессор В.И. Подзолков – один из создателей отечественной гендерной кардиологии, большую известность имеют его работы по изучению артериальной гипертензии у женщин и особенностей диагностики и лечения кардиологических нарушений при естественной и хирургической менопаузе. Он является руководителем рабочей группы по гендерной и возрастной гипертензиологии в рамках президиума Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, автором исследований гендерных особенностей микроциркуляции и эндотелиальной функции, почечной гемодинамики, нейрогуморального статуса у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Особенностью профессиональной деятельности В.И. Подзолкова следует считать его ориентированность на интересы пациентов и использование в лечебной работе современных достижений медицинской науки.

Круг научных интересов В.И. Подзолкова весьма разнообразен. Им изучены висцеральные поражения при хроническом алкоголизме, описаны ЭКГ-критерии алкогольного поражения сердца, стадийность гемодинамических нарушений, с помощью дозированной физической нагрузки выявлены доклинические проявления хронической сердечной недостаточности у больных алкоголизмом. В последние годы им активно изучаются такие социально значимые проблемы, как изучение эволюции течения фибрилляции предсердий и новые алго-

ритмы выбора стратегии и тактики лечения больных с аритмиями. Изучаются новые маркеры и комплексные процессы полиорганного поражения при хронической сердечной недостаточности и стратегия ведения больных с различными ее фенотипами. Большой интерес представляют работы по изучению хронической обструктивной болезни легких.

Клиника, которой руководит профессор В.И. Подзолков, входит в состав ковидного госпиталя, в ней накоплен большой опыт в период пандемии COVID-19, эти результаты представлены в многочисленных выступлениях и публикациях в отечественных и зарубежных журналах.

Валерий Иванович – известный ученый, автор более 755 научных и учебно-методических работ. Его научные труды, посвященные патогенетическим механизмам становления гипертонической болезни, имеют фундаментальное значение, нашли отражение в монографиях «Гипертоническая болезнь», «Артериальная гипертензия», «Патофизиология сердца и сосудов», главах в руководстве по артериальной гипертензии. Под руководством В.И. Подзолкова подготовлены 35 кандидатов и докторов медицинских наук.

На протяжении многих лет профессор В.И. Подзолков возглавляет кафедру факультетской терапии №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), руководит коллективом, ведущим активную педагогическую, методическую и научно-исследовательскую деятельность, уделяет большое внимание подготовке медицинских кадров, на кафедре ежегодно обучаются более 25 клинических ординаторов и аспирантов. В 2022 г. издан учебник «Факультетская терапия», который имеет большой успех, а также руководство для студентов «Внутренние болезни».

Валерий Иванович – тонкий диагност, успешно сочетает научную и педагогическую деятельность с постоянной лечебной и консультативной работой в Университетской клинической больнице №4 Сеченовского Университета, почти полувековой врачебный опыт позволяет ему проводить обходы и клинические разборы диагностически сложных больных на высоком уровне, имеет ряд

описаний раритетных клинических случаев в ведущих отечественных и зарубежных журналах. Автор и эксперт национальных рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии, метаболического синдрома, хронической сердечной недостаточности, кардиоренальных отношений и др. Большое внимание уделяет внедрению научно-образовательных программ для пациентов в электронном виде и в средствах массовой информации. Автор научно-популярных книг «Школа гипертоника» (выдержала 4 издания), «Территория здоровья», «Высокое давление. Справочник пациента», «Как жить с высоким давлением. Советы профессора». Является научным редактором перевода всемирно известного руководства D. Garrett, G. Lip «ABC Hypertension» (2011 г.).

В.И. Подзолков ведет большую административную и общественную деятельность, является членом центральной аттестационной комиссии по кардиологии Минздрава России. Состоит членом Европейского общества кардиологов (ESC), членом Евро-

пейского общества по артериальной гипертензии (ESH), членом правления Российского кардиологического общества, вице-президентом и членом президиума Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, членом правления Московского городского научного общества кардиологов, членом правления Московского городского научного общества терапевтов, академиком Российской академии медико-технических наук, академиком Российской академии проблем качества, членом редколлегий/редсоветов высокорейтинговых журналов «Терапевтический архив», «Клиническая медицина», «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», «Рациональная фармакотерапия в кардиологии», зам. главного редактора журнала «Системные гипертензии». Является председателем диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций ДСУ 208.001.21 при ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Валерий Иванович отмечен рядом наград, среди которых почетное зва-

ние «заслуженный врач Российской Федерации», медаль в честь 850-летия Москвы, нагрудной знак «Отличник здравоохранения», удостоен Национальной премии «Пурпурное сердце» в номинации «За личный вклад в развитие отечественной кардиологии», лауреат премии Российского научного медицинского общества по артериальной гипертензии в номинации «Мастерство», лауреат диплома имени академика В.В. Кованова ассоциации выпускников Сеченовского университета. Имеет благодарности и грамоты Минздрава России и ректора Сеченовского Университета, дипломы Минобразования России и Минздрава России за тьюторство в студенческих научных работах.

Коллектив ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), сотрудники кафедры факультетской терапии №2, редакционная коллегия и редакционный совет журнала «Терапевтический архив» поздравляют Валерия Ивановича с юбилеем и желают дальнейшей плодотворной деятельности во благо отечественного здравоохранения.



OMNIDOCTOR.RU