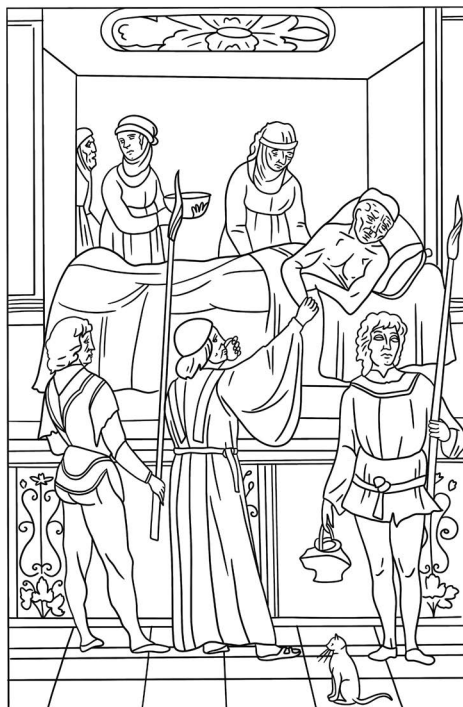


TER-ARKHIV.RU

ISSN 0040-3660 (PRINT)

ISSN 2309-5342 (ONLINE)

100
1923-2023



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 95

—
7.2023

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. 313)
a.antonova@omnidocor.ru

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

По вопросам публикаций:

e.gorbacheva@ter-arkhiv.ru
+7 (495) 098-03-59 (доб. 322)

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов. Точка зрения авторов 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. 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: 25.07.2023
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 14 500 экз.
Свободная цена

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

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ТОМ 95

7.2023

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»

Vario (разное)

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. 313)
a.antonova@omnidocor.ru

Editorial Office address:

13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

For publications:

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

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

Catalogue “Pressa Rossii”

43069 for individual subscribers

Signed to print: 25.07.2023

Format 60×90 1/8. The total circulation
is 14 500 copies.

Free price

Printing House:

Radugaprint
28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia

TERAPEVTICHESKII ARKHIV

VOLUME 95

7.2023

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*

Vario (various)

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

В.Б. Сергиенко, А.А. Аншелес

Позитронная эмиссионная томография
в кардиологической практике

EDITORIAL ARTICLE

531 Vladimir B. Sergienko, Alexey A. Ansheles

Positron emission tomography in cardiological practice

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

А.В. Талько, В.А. Невзорова, В.С. Дубов,
Н.С. Музыченко, Э.Р. Гурбанов, С.К. Дубов,
С.Н. Бениова, А.И. СимаковаОсобенности течения и прогнозирования риска
неблагоприятных событий при коронавирусной
инфекции COVID-19 и болезнях системы крови
(данные регистра CHRONOS19 по Приморскому краю)

ORIGINAL ARTICLES

537 Angelina V. Talko, Vera A. Nevzorova, Vitaliy S. Dubov,
Nikita S. Muzychenko, Eldar R. Gurbanov,
Sergei K. Dubov, Svetlana N. Beniova, Anna I. SimakovaFeatures of the course and adverse events risk
of coronavirus infection COVID-19 in hematological
diseases (data from the CHRONOS19 register for the
Primorsky Territory, intermediate stage)Е.С. Щелкановцева, Г.О. Исаев, О.Ю. Миронова,
А.А. Балахонов, А.В. Скворцов, И.О. Нагорнов,
А.Ю. Суворов, В.В. Фомин, А.С. ПанферовПрогнозирование выживаемости
госпитализированных пациентов с новой
коронавирусной инфекцией: роль определения
активности хитотриозидазы в периферической крови543 Ekaterina S. Schelkanovtseva, Georgy O. Isaev,
Olga Yu. Mironova, Alexander A. Balakhonov,
Alexey V. Skvortsov, Ilya O. Nagornov,
Aleksandr Yu. Suvorov, Victor V. Fomin,
Alexandr S. PanferovThe survival prediction of hospitalized patients
with COVID-19: the role of chitotriosidase level
in peripheral bloodВ.И. Подзолков, А.Е. Брагина, А.И. Тарзиманова,
Е.С. Огбенкина, И.И. Шведов, А.А. Иванников,
Н.К. Мегенеишвили, А.В. СутуловаВзаимосвязь сердечно-лодыжечного сосудистого
индекса с маркерами тромбообразования
у госпитализированных больных COVID-19548 Valery I. Podzolkov, Anna E. Bragina,
Aida I. Tarzimanova, Ekaterina S. Ogibenkina,
Ilya I. Shvedov, Alexander A. Ivannikov,
Nino K. Megeneishvili, Angelina V. SutulovaAssociation between cardio-ankle vascular index
and markers of thrombosis in hospitalized patients
COVID-19Д.Э. Выборных, Т.Н. Моисеева, Э.Г. Гемджян,
Т.В. Гапонова, Л.В. Есина, Э.И. Кольгаева,
Д.В. НовиковаПриверженность лечению пациентов с заболеваниями
системы крови с тревожными и депрессивными
расстройствами554 Dmitry E. Vybornykh, Tatiana N. Moiseeva,
Eduard G. Gemdzhian, Tatiana V. Gaponova,
Liubov V. Esina, Elmira I. Kolgaeva, Daria V. NovikovaAdherence to treatment of hematological malignancies
patients with anxiety and depressionМ.В. Виценя, А.В. Потехина, С.В. Гаврюшина,
Н.М. Ибрагимова, О.В. Стукалова, В.П. Масенко,
Т.В. Шарф, Ф.Т. АгеевВозможности терапии валсартаном + сакубитрилом
у пациентов с хронической сердечной
недостаточностью, связанной с противоопухолевым
лечением560 Marina V. Vitsenya, Alexandra V. Potekhina,
Svetlana V. Gavryushina, Nursiat M. Ibragimova,
Olga V. Stukalova, Valery P. Masenko, Tatiana V. Sharf,
Fail T. AgeevEffects of sacubitril/valsartan in patients with cancer
therapy-related heart failureД.С. Фомина, С.В. Федосенко, Е.Н. Бобрикова,
А.А. Чернов, О.А. Мухина, М.С. Лебедкина,
А.В. Караулов, А.Ю. Нуртазина, М.А. ЛысенкоЭффективность дупилумаба в реальной практике
лечения тяжелых форм бронхиальной астмы
и атопического дерматита568 Daria S. Fomina, Sergey V. Fedosenko,
Elena N. Bobrikova, Anton A. Chernov,
Olga A. Mukhina, Marina S. Lebedkina,
Alexander V. Karaulov, Asel Yu. Nurtazina,
Mariana A. LysenkoEfficacy of dupilumab in real practice in the treatment
of severe forms of asthma and atopic dermatitis
(comparative retrospective study)

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

CASE REPORTS

Д.В. Певзнер, Т.С. Сухина, Е.Н. Ануфриев, Н.С. Кострица, Э.А. Аветисян, В.Н. Шитов, Э.В. Курилина, А.Г. Осиев, Е.В. Меркулов, А.С. Терещенко, С.А. Бойцов

Разрыв свободной стенки правого желудочка при транскатетерной имплантации окклюдера у пациента с постинфарктным разрывом межжелудочковой перегородки и COVID-19-ассоциированным миокардитом

М.А. Моздон, Р.В. Пономарев, Н.В. Цветаева, А.В. Шабрин, Е.И. Ермаченкова, С.Е. Ларичев, Е.А. Лукина

Железодефицитная анемия у пациентки с наследственной геморрагической телеангиоэктазией

574 Dmitry V. Pevzner, Tatiana S. Sukhinina, Egor N. Anufriev, Natalia S. Kostritca, Eric A. Avetisyan, Victor N. Shitov, Ella V. Kurilina, Aleksandr G. Osiev, Evgeny V. Merkulov, Andrew S. Tereshchenko, Sergey A. Boytsov

Right ventricle free wall rupture during transcatheter occluder implantation in a patient with postinfarction rupture of the interventricular septum and COVID-19-associated myocarditis

580 Maria A. Mozdon, Rodion V. Ponomarev, Nina V. Tsvetaeva, Aleksey V. Shabrin, Evgeniya I. Ermachenkova, Sergei E. Larichev, Elena A. Lukina

Iron deficiency anemia in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia

ОБЗОРЫ

REVIEWS

И.В. Маев, М.А. Осадчук

Заболевания желудочно-кишечного тракта в контексте инфекции COVID-19

586 Igor V. Maev, Mikhail A. Osadchuk

Diseases of the gastrointestinal tract in the context of COVID-19 infection: present and future challenges

В.И. Подзолков, М.В. Ветлужская, А.А. Абрамова, Т.И. Ишина, К.И. Гарифуллина

Вейпинг и вейп-ассоциированное поражение легких

591 Valery I. Podzolgov, Maria V. Vetluzhskaya, Antonina A. Abramova, Tatiana I. Ishina, Karina I. Garifullina

Vaping and vaping-associated lung injury

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

HISTORY OF MEDICINE

В.И. Бородулин, Е.Н. Банзельюк, К.А. Пашков, А.В. Тополянский

О становлении советской гематологии как самостоятельной научной клинической дисциплины и врачебной профессии

597 Vladimir I. Borodulin, Egor N. Banzelyuk, Konstantin A. Pashkov, Aleksey V. Topolyanskiy

On the formation of Soviet haematology as an independent scientific clinical discipline and medical profession

Л.И. Дворецкий

Скорбный лист доктора Боткина (к 190-летию со дня рождения)

602 Leonid I. Dvoretzky

Dr. Sergey P. Botkin's case sheet

Позитронная эмиссионная томография в кардиологической практике

В.Б. Сергиенко, А.А. Аншелес✉

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

Аннотация

Применение позитронной эмиссионной томографии в кардиологии в настоящее время выходит за рамки ишемической болезни сердца и охватывает все более широкий спектр некоронарогенной патологии, требующей своевременной экспертной диагностики, в том числе хроническую сердечную недостаточность любой этиологии, патологию клапанов, нарушения электрофизиологии сердца, кардиоонкологию. Подчеркивается важность развития технологий позитронной эмиссионной томографии в Российской Федерации, разработки и внедрения новых радиофармпрепаратов для диагностики патологических процессов сердечно-сосудистой системы, включая системное и локальное воспаление, в том числе связанное с атеросклерозом, нарушения перфузии и метаболизма миокарда, а также для решения специфических диагностических задач при коморбидной патологии.

Ключевые слова: позитронная эмиссионная томография, сердечно-сосудистые заболевания

Для цитирования: Сергиенко В.Б., Аншелес А.А. Позитронная эмиссионная томография в кардиологической практике. Терапевтический архив. 2023;95(7):531–536. DOI: 10.26442/00403660.2023.07.202278

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

EDITORIAL ARTICLE

Positron emission tomography in cardiological practice

Vladimir B. Sergienko, Alexey A. Ansheles✉

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

The utility of positron emission tomography in cardiology currently goes beyond the ischemic heart disease and covers an increasingly wider range of non-coronary pathology, which requires timely expert diagnostics, including chronic heart disease of any etiology, valvular and electrophysiology disorders, cardiooncology. Authors emphasize the importance of the development of positron emission tomography technologies in the Russian Federation. This includes the development and implementation of new radiopharmaceuticals for the diagnosis of pathological processes of the cardiovascular system, systemic and local inflammation, including atherosclerosis, impaired perfusion and myocardial metabolism, and also for solving specific diagnostic tasks in comorbid pathology.

Keywords: positron emission tomography, cardiovascular disease

For citation: Sergienko VB, Ansheles AA. Positron emission tomography in cardiological practice. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(7):531–536. DOI: 10.26442/00403660.2023.07.202278

Введение

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) является наиболее продвинутой и технологичным методом радионуклидной диагностики. В отличие от сцинтиграфии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ), где используются изотопы с непосредственным γ -излучением, при ПЭТ используются изотопы, излучающие позитроны. Если число γ -излучающих изотопов, используемых в рутинной диагностической практике, довольно мало (подавляющее большинство исследований выполняется с технецием-99m, определенную роль играет йод-123, а другие изотопы – таллий-201, галлий-67, индий-111 – используются крайне редко), то спектр позитрон-излучающих изотопов намного более обширен. При этом среди них имеются изотопы элементов, способных образовывать ковалентные связи (фтор-18, углерод-11, азот-13, кислород-15), что позволяет создавать радиофармпрепараты (РФП) с фармакокинетикой и фармакодинамикой, максимально близко соответствующей исходным

соединениям, участвующим в биохимических процессах организма человека. К таким РФП относятся ^{18}F -фтор-дезоксиглюкоза (ФДГ) и различные меченые аминокислоты и пептиды, например ^{11}C -холин, ^{11}C -метионин или ^{18}F -PSMA.

Позитрон – частица с крайне малым сроком жизни: столкнувшись с ближайшим электроном в ткани человека, эти две частицы аннигилируют с образованием двух высокоэнергетических γ -квантов, которые разлетаются в противоположных направлениях. Для детекции такого типа излучения в позитронных томографах используется многорядное замкнутое кольцо детекторов, регистрирующих «истинные» пары γ -квантов (т.е. испущенных диаметрально из одной точки), что позволяет определить линию, на которой произошла аннигиляция. Наличие в современных позитронных томографах технологии time-of-flight, рассчитывающей задержку между регистрацией первого и второго γ -кванта, дает возможность определить на линии ответа отрезок, в котором находится источник сигнала. Применительно к организму человека это озна-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Аншелес Алексей Аркадьевич** – д-р мед. наук, доц., вед. науч. сотр. ота. радионуклидной диагностики и позитронной эмиссионной томографии. Тел. +7(495)414-63-11; e-mail: a.ansheles@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2675-3276

Сергиенко Владимир Борисович – д-р мед. наук, проф., рук. ота. радионуклидной диагностики и позитронной эмиссионной томографии. ORCID: 0000-0002-0487-6902

✉ **Alexey A. Ansheles**. E-mail: a.ansheles@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2675-3276

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

чает возможность точной локализации и определения интенсивности источника сигнала. Наличие в ПЭТ массива детекторов в виде кольца означает исходно заложенную возможность сбора быстрых динамических процессов в режиме 3D, поэтому временное разрешение ПЭТ исчисляется долями секунды. В то же время, поскольку детекция направленного (вторичного) γ -излучения в отличие от непосредственного (первичного) γ -излучения не требует физической коллимации, поглощающей более 98% γ -квантов, при ПЭТ достигается очень высокая статистика счета импульсов. Это в конечном итоге приводит к появлению изображений с достаточно высокой пространственной разрешающей способностью (порядка 3–4 мм) и крайне высокой контрастностью, что позволяет выявлять патологические очаги накопления РФП еще меньшего размера (до 1–2 мм).

Таким образом, именно в методе ПЭТ возможности наиболее технологичного детектирующего оборудования соединились с наиболее продвинутыми достижениями радиофармацевтики. Число РФП для ПЭТ на сегодняшний день превышает 100, при этом в последние годы эта отрасль радиохимии получила новый толчок в связи с широким практическим внедрением изотопа галлия-68 (^{68}Ga) [1]. В отличие от большинства других позитрон-излучающих изотопов производство ^{68}Ga не требует дорогостоящего циклотрона, его можно получить при распаде материнского изотопа германия-68 в компактном генераторе. Еще 40 лет назад именно удобство генераторной наработки привело к тому, что технеций-99m стал и продолжает оставаться самым востребованным диагностическим изотопом, и сейчас очевидно, что по той же причине наиболее востребованным изотопом для ПЭТ в ближайшие годы может стать галлий-68.

Основные точки приложения ПЭТ в клинической практике касаются онкологии, неврологии и кардиологии. Наиболее востребованным ПЭТ-исследованием в мире остаются диагностика и стадирование онкологических заболеваний с помощью ^{18}F -ФДГ. Эффективность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в онкологии обусловлена высоким потреблением глюкозы большинством опухолевых клеток, а также близким сродством путей метаболизма нативной глюкозы и меченой ФДГ. Существует ряд РФП с более специфическим применением при определенных видах рака. Так, меченый ^{18}F или ^{68}Ga простатспецифический мембранный антиген (PSMA) является препаратом выбора при раке предстательной железы, меченые лиганды соматостатиновых рецепторов (например, ^{68}Ga -DOTA-TATE) – при нейроэндокринных опухолях, меченые аминокислоты – при опухолях головного мозга, меченый ^{18}F -эстрадиол – при раке молочной железы, Na^{18}F – для визуализации остеобластических метастазов и т.д. За последние 20 лет стали появляться данные о возможностях расширения сферы применения некоторых онкологических РФП (в частности, для кардиологии), при этом спектр специфических кардиологических РФП также стал расширяться. В связи с этим в данной статье будут рассмотрены современные возможности ПЭТ в кардиологической практике.

Ишемическая болезнь сердца Перфузия миокарда

Ключевым преимуществом радионуклидных методов исследования (ОЭКТ и ПЭТ) является визуализация биологических процессов в организме человека в реальном времени. Одним из таких процессов является преходящая ишемия миокарда, которая проявляется снижением перфу-

зии клеток сердца на фоне нагрузочных и провоцирующих проб. Все РФП для визуализации перфузии миокарда проникают через мембрану кардиомиоцитов, и таким образом ОЭКТ и ПЭТ являются единственными прямыми методами оценки клеточной перфузии и ишемии сердца. Наличие ишемии миокарда площадью >10% от площади левого желудочка (ЛЖ) является критерием отнесения пациента к категории высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, что дает основания рассмотреть возможность реваскуляризации коронарных артерий поверх оптимальной медикаментозной терапии.

Несмотря на то, что для оценки ишемии миокарда наиболее часто используются сцинтиграфия и ОЭКТ (в связи с их невысокой стоимостью и наличием большого парка оборудования – γ -камер и однофотонных эмиссионных томографов), преимущества ПЭТ перед ОЭКТ вытекают из описанных выше свойств РФП и оборудования для ПЭТ. А именно такие перфузионные РФП для ПЭТ, как ^{82}Rb -хлорид, ^{13}N -аммоний, а в особенности ^{18}F -фторпирридаз и ^{15}O -вода, имеют лучшую кривую фракции экстракции, т.е. накопление этих РФП в миокарде имеет более линейную форму прямой зависимости от миокардиального кровотока. Это позволяет получать изображения более высокого диагностического качества, с более четкой визуализацией дефектов перфузии относительно неповрежденной ткани миокарда, при этом с меньшей длительностью исследования и лучевой нагрузкой на пациента. Более важным является возможность при перфузионной ПЭТ прямой визуализации поступления крови из ЛЖ в устье аорты и коронарные артерии и далее в кардиомиоциты в реальном времени, что позволяет построить точные кривые активность–время для различных компартментов (пул крови левого предсердия – миокард ЛЖ) и на основании этих кривых вычислить абсолютный миокардиальный кровоток в мл/мин/г. При этом становится возможным вычисление миокардиального резерва, который является отношением значений абсолютного кровотока при нагрузочной пробе к измеренному в покое [2]. Снижение вычисленного с помощью ПЭТ глобального резерва миокардиального кровотока является важным прогностическим фактором у пациентов с микроваскулярной формой ишемической болезни сердца – ИБС (число которых в популяции в настоящее время считается в значительной мере недооцененным), а также характерно при сбалансированном многососудистом поражении коронарных артерий, при котором можно получить ложноотрицательные результаты по данным традиционной перфузионной ОЭКТ миокарда (так называемый паттерн «псевдонормы»). Кроме того, резерв миокардиального кровотока, определенный методом ПЭТ, в целом является маркером сердечно-сосудистого риска, не зависящего от анатомической тяжести стенозов коронарных артерий [3].

Атеросклероз

По современным представлениям атеросклероз считается хроническим заболеванием, в котором преимущественную роль играет воспаление, обусловленное иммунными реакциями на повреждение эндотелия, накопление продуктов окисления липидов, фрагментов некротизированных клеток и кристаллов холестерина в сосудистой интиме. Существует множество экспериментальных РФП для ПЭТ, позволяющих визуализировать различные компоненты атерогенеза, включая эндотелиальную дисфункцию (^{68}Ga -фукоидан), воспалительный ответ (^{11}C -PK11195), неоангиогенез (^{68}Ga -NOTA-RGD), гипоксию (^{18}F -FMISO).

Однако с практической точки зрения наиболее универсальным РФП, в том числе для визуализации атеросклероза, по-прежнему является ^{18}F -ФДГ. Интенсивность накопления этого РФП в атеросклеротической бляшке пропорциональна плотности присутствующих в ней макрофагов, однако зависит также от функционального состояния *vasa vasorum* (через которые РФП доставляется в сосудистую стенку), от степени гипоксии в бляшке, а также от уровня накопления смежными сосудистыми клетками, также утилизирующими глюкозу (например, гладкомышечными клетками). Тем не менее ^{18}F -ФДГ уже показал свою прогностическую значимость в выявлении потенциально опасных бляшек сонных артерий в плане развития или раннего рецидива инсульта головного мозга [4]. Накопление ^{18}F -ФДГ в стенках крупных артерий является признаком повышенного уровня воспаления и сопряжено с более высоким сердечно-сосудистым риском у пациентов с псориазом, ревматоидным артритом, а также на фоне стресса и неврозов [5, 6].

ПЭТ с ^{18}F -ФДГ можно использовать как метод оценки эффективности терапии, направленной в том числе на подавление воспаления, например ингибиторами PCSK9 (алирокумаб) при нарушениях липидного обмена или ингибиторами интерлейкина-1 β (канакинумаб) при лечении некоторых аутоиммунных заболеваний [7, 8]. Основными проблемами при использовании ^{18}F -ФДГ для визуализации нестабильных бляшек в коронарных артериях остаются их малый диаметр, сопоставимый с предельной разрешающей способностью современных ПЭТ-систем, а также требовательность к подготовке к исследованию, включающей определенный режим питания, необходимый для подавления сигнала от интактного миокарда, также в норме поглощающего глюкозу [9]. В связи с этим ведется постоянный поиск более удачных РФП для визуализации коронарного атеросклероза. В частности, ПЭТ с ^{18}F -натрия фторидом (^{18}F -NaF), который используется в онкологии для визуализации костных метастазов (как и сцинтиграфия с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пирофосфатом, но с более высокой разрешающей способностью), благодаря отсутствию сигнала от миокарда способна визуализировать сосудистые микрокальцификаты, невидимые при КТ [10]. Анализ совмещенных данных ПЭТ/КТ дает наилучший результат, так как это предоставляет возможность сопоставить накопление ^{18}F -NaF в потенциально опасных бляшках и данные о рентгеновской плотности бляшек и перикоронарной жировой ткани [11, 12]. Наиболее многообещающим направлением на данный момент является совмещение данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) с ПЭТ-визуализацией различных компонентов воспаления в зоне атеросклероза, а именно агонистов соматостатинного рецептора 2-го подтипа, к которым относится другой востребованный онкологический РФП ^{68}Ga -DOTA-TATE, а также агонистов хемокинового рецептора-4 (CXCR4), к которым относится набирающий доказательную базу РФП ^{68}Ga -пентиксафор [13].

Постинфарктное воспаление миокарда

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) запускает воспалительный ответ, который обеспечивает утилизацию фрагментов некротизированных кардиомиоцитов макрофагами и другими лейкоцитами, привлекаемыми в зону острого повреждения. По мере разрешения воспалительной реакции наступает фаза репарации, включающая неоангиогенез, формирование рубца и заживление в зоне повреждения. Однако избыточный воспалительный ответ, протекающий при неконтролируемом транспорте

мононуклеарных фагоцитов, препятствует нормальному заживлению миокарда и является фактором ремоделирования миокарда и развития хронической сердечной недостаточности. Несмотря на отсутствие в настоящее время обнадеживающих результатов клинических исследований иммуносупрессивной терапии после ОИМ, ПЭТ-визуализация уже сейчас предлагает решения, которые могут оказаться востребованными в будущем, в случае появления новых, более специфических противовоспалительных препаратов. Например, накопление агониста рецепторов $\alpha\beta_3$ -интегрина ^{18}F -флуциклатида в зоне гипокинетического миокарда и признаками субэндокардиального повреждения по данным МРТ оказалось сопряжено с большей вероятностью восстановления функции этих сегментов [14]. Результаты использования РФП ^{18}F -GE180, который связывается с митохондриальным белком-транслокаторм и уже упомянутым ^{68}Ga -пентиксафором, указывают на влияние нервной системы и селезенки на процессы системного воспалительного ответа после ОИМ, а также на возможности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в подавлении этого ответа у мышей [15].

Жизнеспособность миокарда

Определение наличия и объема жизнеспособного миокарда является ключевым у пациентов с хронической ИБС, в особенности при наличии кардиомиопатии с дилатацией ЛЖ, в контексте решения вопроса о целесообразности реваскуляризации миокарда. Для определения жизнеспособности миокарда целесообразно визуализировать хотя бы два компонента ишемического каскада, из которых наиболее ранними являются метаболизм и перфузия. ПЭТ позволяет визуализировать состояние метаболизма в миокарде глюкозы (^{18}F -ФДГ), жирных кислот (^{68}Ga -NOTA-11UDA), универсальным маркером окислительного метаболизма является ^{11}C -ацетат. Сопоставление этих данных с результатами перфузионной ПЭТ или ОЭКТ является «золотым стандартом» в определении площади гибернированного миокарда ЛЖ, который может восстановить функцию в случае успешной реваскуляризации [16].

Саркоидоз сердца

Саркоидоз – системное заболевание, характеризующееся гранулематозным воспалением органов. Этиология остается невыясненной до конца, заболевание развивается при развитии аутоиммунного ответа на различные антигенные триггеры на фоне неблагоприятного сочетания генетических и приобретенных (фенотипических и инфекционных) причин [17]. Поражение сердца с клиническими проявлениями отмечается у 5% пациентов с саркоидозом, однако по данным аутопсии распространенность вовлечения сердца в патологический процесс составляет как минимум 25% [18]. С точки зрения патоморфологии саркоидоз имеет три гистологических стадии – отек, гранулематозная инфильтрация и фиброз. На ранних этапах возникает мононуклеарный, преимущественно лимфоцитарный, инфильтрат и интерстициальный отек. Наиболее характерно появление разрозненных, компактных, эпителиоидных гранул, в основном без некроза, на фоне участков фиброза. На более поздних стадиях наблюдается сдвиг с мононуклеарных фагоцитов и CD4 $^{+}$ -клеток с Т-хелперным ответом 1-го типа в сторону противовоспалительного ответа 2-го типа, что приводит к рубцеванию ткани и заместительному фиброзу [19]. В зонах очагового повреждения миокарда нарушаются нормальные электрические свойства миокарда, что предрасполагает к нарушениям прово-

димости, желудочковым аритмиям, развитию сердечной недостаточности и увеличению риска внезапной сердечной смерти.

В настоящее время основными методами неинвазивной диагностики, стратификации риска и оценки терапии саркоидоза сердца являются ПЭТ с ^{18}F -ФДГ (визуализация воспаления) и МРТ (визуализация отека и интрамурального фиброза). Эти два метода имеют сопоставимо высокую чувствительность в выявлении признаков гранулематозного воспаления в миокарде при, опять же, сопоставимо не столь высокой специфичности, во многом зависящей от протоколов записи и подготовки к исследованию. Поэтому эти методы по возможности рекомендуется выполнять совместно, например, с помощью комбинированного ПЭТ/МРТ-исследования [20, 21]. Возможности ПЭТ с ^{18}F -ФДГ при саркоидозе сердца обусловлены накоплением данного РФП макрофагами. В активированных макрофагах и лимфоцитах, присутствующих в очагах гранулематозного воспаления, повышается уровень белков-транспортеров глюкозы, что приводит к повышению внутри них концентрации и скорости утилизации глюкозы, в том числе концентрации ^{18}F -ФДГ. Высокая диагностическая точность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ обосновала использование этого метода как для выявления заболевания, так и для оценки эффективности противовоспалительной терапии [22, 23]. Дополнительными преимуществами ПЭТ являются возможность выполнения исследования у пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором (а доля таких пациентов при данном заболевании достаточно высока) и любой стадии хронической болезни почек, возможность выявления экстракардиального воспаления, связанного с саркоидозом (наиболее часто визуализируется поражение легких и медиастинальных лимфоузлов). Однако метод не лишен некоторых недостатков. В частности, отсутствие патологического накопления ФДГ в миокарде у пациента с предполагаемым саркоидозом означает отсутствие активного воспаления, но не исключает полностью собственно наличие саркоидоза. С другой стороны, положительные результаты по данным ПЭТ встречаются несколько чаще, чем при МРТ, что может обуславливаться случаями активного саркоидного воспаления без значимого некроза, не приводящего к формированию достаточно крупных очагов фиброза [24, 25]. В целом методы ПЭТ и МРТ при саркоидозе сердца следует считать не конкурирующими, а дополняющими и подтверждающими друг друга.

Популяризация метода ПЭТ при саркоидозе сердца, как и при многих других заболеваниях, крайне зависит от разработки и внедрения новых РФП, с более высокой специфичностью к воспалительным процессам и пролиферирующим клеткам и не требующих сложной подготовки. Так, приемлемые результаты показали такие РФП, как 3'-дезоксиз-3'- ^{18}F -фтортимидин (^{18}F -FLT) и агонист соматостатиновых рецепторов ^{68}Ga -DOTANOC, не требующие специальной диеты перед исследованием [26–28].

Более убедительную доказательную базу имеет использование ПЭТ с ^{18}F -ФДГ с прогностической целью, особенно в сочетании с оценкой перфузии миокарда. Пациенты с накоплением ФДГ в зонах снижения перфузии миокарда (в том числе в правом желудочке) имеют 4–5-кратный риск развития желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти в течение года [29–31]. Как уже упоминалось, ПЭТ является методом выбора для оценки эффекта иммуносупрессивной терапии благодаря возможности сопоставления интенсивности накопления ФДГ в миокарде при исследованиях в динамике в стандартизированных единицах

(SUV) [32]. Уменьшение интенсивности накопления ФДГ при повторных исследованиях определяет «ответчиков» иммуносупрессивной терапии и является предиктором улучшения сократимости миокарда ЛЖ. У пациентов с неизменным или повышающимся накоплением ФДГ в миокарде следует рассмотреть возможность изменения терапии [33, 34].

Нейротропные исследования

Автономная нервная система оказывает прямое влияние на частоту сердечных сокращений и силу сократимости ЛЖ, и нарушения ее работы отмечаются при сердечной недостаточности практически любого генеза. В ряде классических исследований с ^{123}I -метайодбензилгуанедином при сердечной недостаточности продемонстрированы нарушения иннервации миокарда, приводящие к ремоделированию сердца. Повреждение симпатических терминалей отмечается также при стабильной ИБС и включает в себя нейрональное оглушение, снижение функции кардиомиоцитов и анатомическую денервацию. У пациентов после перенесенного инфаркта миокарда повреждаются как терминали, так и собственно нервные волокна, причем зона функциональной денервации обычно распространяется за пределы зоны рубца [35].

Для нейротропной визуализации методом ПЭТ также предложено несколько РФП, в том числе ^{11}C -гидроксизедрин (HED) и ^{11}C -адреналин (EPI). ^{11}C -HED, как и метайодбензилгуанедин, связывается с пресинаптическим обратным транспортером адреналина из нервных окончаний («захват-1»), однако позволяет получить изображения более высокого качества. Низкий уровень его накопления в миокарде у пациентов после ОИМ является независимым предиктором более высокой частоты жизнеугрожающих аритмий независимо от фракции выброса (ФВ) и площади рубцового поражения [36], в связи с чем нейротропную сцинтиграфию и ПЭТ миокарда можно использовать в качестве метода стратификации риска у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [37]. Кроме того, совмещение нейрональной карты с картой рубцовых зон, полученной при ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, может предоставить более точную навигацию при радиочастотной катетерной абляции субстрата желудочковой тахикардии, поскольку позволяет визуализировать зоны нетрансмурального рубцового повреждения, невидимые на эндокардиальных вольтажных картах [38].

Клапанные патологии

ПЭТ с ^{18}F -ФДГ все чаще используется для визуализации эндокардитов вследствие инфицирования искусственных клапанов и электродов имплантированных устройств. Выявление клапанного эндокардита возможно в сроки после 3 мес после имплантации, поскольку до этого срока ПЭТ может дать ложноположительный результат из-за воспаления, связанного непосредственно с вмешательством. Также приходится различать накопление ФДГ в пораженном клапане от накопления, связанного с васкулитами, атеросклерозом и опухолями сердца [39]. В случае экспертной интерпретации удается достичь чувствительности ПЭТ в выявлении инфекционного эндокардита искусственного клапана в 100% и специфичности в 91% [40]. В мультицентровом исследовании пациентов с подозрением на инфекционный эндокардит после TAVI установлено, что данные совмещенного исследования ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ привели к изменению тактики ведения у 33% пациентов [41]. ПЭТ с ^{18}F -ФДГ наряду с сцинтиграфией с мечеными лейкоцитами является основным методом диагностики инфицирования

ложу устройств и электродов у пациентов с положительными гемокультурами и отрицательными результатами эхокардиографии [39, 42]. В отличие от эхокардиографии ПЭТ с ^{18}F -ФДГ эффективна для поиска внесердечных источников инфекции и септических эмболов. Использование другого РФП – ^{18}NaF показало свою эффективность в оценке прогрессирования дегенерации аортального биопротеза [43]. Механизм накопления ^{18}NaF предполагает возможность раннего выявления активной кальцификации клапана задолго до анатомической визуализации по данным КТ [44]. ПЭТ с ^{18}NaF использовалась в качестве контрольного метода в исследовании, посвященном оценке эффективности деносумаба и алендроновой кислоты в замедлении прогрессирования аортального стеноза (к сожалению, данное исследование показало отсутствие предполагаемых положительных эффектов у обоих препаратов) [45].

Кардиоонкология

ПЭТ с ^{18}F -ФДГ используется для оценки метаболической активности объемных образований сердца, что оказывается необходимым в тех случаях, когда диагноз невозможно установить по данным анатомических исследований (КТ и МРТ). Доброкачественные образования, как правило, накапливают ФДГ в меньшей степени, чем злокачественные [46]. В случае подозрения на нейроэндокринный характер опухоли сердца (например, при карциноидной болезни сердца) методом выбора, как и для других локализаций нейроэндокринных опухолей, является ПЭТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE. Снижение миокардиального резерва, оцененное методом перфузионной ПЭТ с различными РФП, упомянутыми выше, является характерным проявлением антрациклин-индуцированной кардиотоксичности, причем значительно более ранним, чем снижение ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ [47].

Заключение

В настоящее время сфера применения ПЭТ в кардиологии не ограничивается только лишь ИБС (где у большинства пациентов бывает достаточно проведения более доступной перфузионной сцинтиграфии миокарда), а выходит в основном в область некоронарогенной патологии сердца, включая сердечную недостаточность любой этиологии, патологию клапанов, нарушения электрофизиологии сердца, кардиоонкологию. Основными факторами, развивающими метод ПЭТ, являются разработка и внедре-

ние новых РФП, более специфичных к исследуемым патологическим процессам и не накапливающимся в здоровом миокарде, более тесное взаимодействие с анатомическими методами (ПЭТ/КТ, ПЭТ/МРТ), дальнейшее совершенствование математических алгоритмов реконструкции, технологий восстановления разрешающей способности, коррекции движения пациента, автоматического анализа изображений с использованием искусственного интеллекта. Постепенно в мире увеличивается число инсталляций томографов новейшего поколения total-PET, позволяющих получить изображения всего тела пациента с лучшим качеством, меньшими временными затратами и низкой вводимой активностью. Более широкое внедрение таких томографов позволит эффективнее проводить скрининг вовлечения сердца при системных заболеваниях, оценивать эффективность еще находящихся в разработке новых противовоспалительных и иммунотерапевтических препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, исследовать ось мозг–сердце и другие быстрые динамические системные процессы, протекающие при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

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

ИБС – ишемическая болезнь сердца
КТ – компьютерная томография
ЛЖ – левый желудочек
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОЭКТ – однофотонная эмиссионная томография
ПЭТ – позитронная эмиссионная томография
РФП – радиофармпрепарат
ФВ – фракция выброса
ФДГ – фтордезоксиглюкоза

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nelson BJB, Andersson JD, Wuest F, et al. Good practices for (68)Ga radiopharmaceutical production. *EJNMMI Radiopharm Chem.* 2022;7(1):27. DOI:10.1186/s41181-022-00180-1
2. Patel KK, Spertus JA, Chan PS, et al. Extent of Myocardial Ischemia on Positron Emission Tomography and Survival Benefit With Early Revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(13):1645–54. DOI:10.1016/j.jacc.2019.07.055
3. Taqueti VR, Hachamovitch R, Murthy VL, et al. Global coronary flow reserve is associated with adverse cardiovascular events independently of luminal angiographic severity and modifies the effect of early revascularization. *Circulation.* 2015;131(1):19–27. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011939
4. Kelly PJ, Camps-Renom P, Giannotti N, et al. Carotid Plaque Inflammation Imaged by ^{18}F -Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography and Risk of Early Recurrent Stroke. *Stroke.* 2019;50(7):1766–73. DOI:10.1161/strokeaha.119.025422
5. Tawakol A, Ishai A, Takx RA, et al. Relation between resting amygdalar activity and cardiovascular events: a longitudinal and cohort study. *Lancet (London, England).* 2017;389(10071):834–45. DOI:10.1016/S0140-6736(16)31714-7

6. Osborne MT, Radfar A, Hassan MZO, et al. A neurobiological mechanism linking transportation noise to cardiovascular disease in humans. *Eur Heart J*. 2020;41(6):772-82. DOI:10.1093/eurheartj/ehz820
7. Hoogeveen RM, Opstal TSJ, Kaiser Y, et al. PCSK9 Antibody Alirocumab Attenuates Arterial Wall Inflammation Without Changes in Circulating Inflammatory Markers. *JACC: Cardiovasc Imaging*. 2019;12(12):2571-73. DOI:10.1016/j.jcmg.2019.06.022
8. Hsue PY, Li D, Ma Y, et al. IL-1 β Inhibition Reduces Atherosclerotic Inflammation in HIV Infection. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(22):2809-11. DOI:10.1016/j.jacc.2018.09.038
9. Cheng YY, Slomka PJ, Le Meunier L, et al. Coronary Arterial ¹⁸F-FDG Uptake by Fusion of PET and Coronary CT Angiography at Sites of Percutaneous Stenting for Acute Myocardial Infarction and Stable Coronary Artery Disease. *J Nucl Med*. 2012;53(4):575-83. DOI:10.2967/jnumed.111.097550
10. Creager MD, Hohl T, Hutcheson JD, et al. (18)F-Fluoride Signal Amplification Identifies Microcalcifications Associated With Atherosclerotic Plaque Instability in Positron Emission Tomography/Computed Tomography Images. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12(1):e007835-e35. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.118.007835
11. Kwicinski J, Dey D, Cadet S, et al. Peri-Coronary Adipose Tissue Density Is Associated With (18)F-Sodium Fluoride Coronary Uptake in Stable Patients With High-Risk Plaques. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(10):2000-10. DOI:10.1016/j.jcmg.2018.11.032
12. Kwicinski J, Dey D, Cadet S, et al. Predictors of 18F-sodium fluoride uptake in patients with stable coronary artery disease and adverse plaque features on computed tomography angiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(1):58-66. DOI:10.1093/ehjci/jez152
13. Robson PM, Dweck MR, Trivieri MG, et al. Coronary Artery PET/MR Imaging: Feasibility, Limitations, and Solutions. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(10 Pt. A):1103-12. DOI:10.1016/j.jcmg.2016.09.029
14. Jenkins WSA, Vesey AT, Stirrat C, et al. Cardiac $\alpha(V)\beta(3)$ integrin expression following acute myocardial infarction in humans. *Heart (British Cardiac Society)*. 2017;103(8):607-15. DOI:10.1136/heartjnl-2016-310115
15. Thackeray JT, Hupe HC, Wang Y, et al. Myocardial Inflammation Predicts Remodeling and Neuroinflammation After Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(3):263-75. DOI:10.1016/j.jacc.2017.11.024
16. Ghosh N, Rimoldi OE, Beanlands RS, et al. Assessment of myocardial ischaemia and viability: role of positron emission tomography. *Eur Heart J*. 2010;31(24):2984-95. DOI:10.1093/eurheartj/ehq361
17. Birnie DH, Nery PB, Ha AC, et al. Cardiac Sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(4):411-21. DOI:10.1016/j.jacc.2016.03.065
18. Iwai K, Tachibana T, Takemura T, et al. Pathological studies on sarcoidosis autopsy. I. Epidemiological features of 320 cases in Japan. *Acta Pathol Jpn*. 1993;43(7-8):372-6. DOI:10.1111/j.1440-1827.1993.tb01148.x
19. Sekhri V, Sanal S, Delorenzo LJ, et al. Cardiac sarcoidosis: a comprehensive review. *Arch Med Sci*. 2011;7(4):546-54. DOI:10.5114/aoms.2011.24118
20. Wada K, Niitsuma T, Yamaki T, et al. Simultaneous cardiac imaging to detect inflammation and scar tissue with (18)F-fluorodeoxyglucose PET/MRI in cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol*. 2016;23(5):1180-82. DOI:10.1007/s12350-015-0348-4
21. Ahluwalia M, Pan S, Ghesani M, et al. A new era of imaging for diagnosis and management of cardiac sarcoidosis: Hybrid cardiac magnetic resonance imaging and positron emission tomography. *J Nucl Cardiol*. 2019;26(6):1996-2004. DOI:10.1007/s12350-019-01770-4
22. Youssef G, Leung E, Mylonas I, et al. The use of 18F-FDG PET in the diagnosis of cardiac sarcoidosis: a systematic review and metaanalysis including the Ontario experience. *J Nucl Med*. 2012;53(2):241-8. DOI:10.2967/jnumed.111.090662
23. Kim SJ, Pak K, Kim K. Diagnostic performance of F-18 FDG PET for detection of cardiac sarcoidosis: A systematic review and meta-analysis. *J Nucl Cardiol*. 2019. DOI:10.1007/s12350-018-01582-y
24. Vita T, Okada DR, Veillet-Chowdhury M, et al. Complementary Value of Cardiac Magnetic Resonance Imaging and Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Assessment of Cardiac Sarcoidosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11(1):e007030. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.117.007030
25. Divakaran S, Stewart GC, Lakdawala NK, et al. Diagnostic Accuracy of Advanced Imaging in Cardiac Sarcoidosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12(6):e008975. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.118.008975
26. Norikane T, Yamamoto Y, Maeda Y, et al. Comparative evaluation of (18)F-FLT and (18)F-FDG for detecting cardiac and extra-cardiac thoracic involvement in patients with newly diagnosed sarcoidosis. *EJNMMI Res*. 2017;7(1):69. DOI:10.1186/s13550-017-0321-0
27. Lapa C, Reiter T, Kircher M, et al. Somatostatin receptor based PET/CT in patients with the suspicion of cardiac sarcoidosis: an initial comparison to cardiac MRI. *Oncotarget*. 2016;7(47):77807-14. DOI:10.18632/oncotarget.12799
28. Jain S, Sharma P, Dhull VS, et al. Lymphoma as a second malignancy in a patient with neuroendocrine tumor: mimicking dedifferentiation on dual-tracer PET/CT with 68Ga-DOTANOC and 18F-FDG. *Clin Nucl Med*. 2014;39(4):358-9. DOI:10.1097/RLU.0b013e31828e98c5
29. Blankstein R, Osborne M, Naya M, et al. Cardiac positron emission tomography enhances prognostic assessments of patients with suspected cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(4):329-36. DOI:10.1016/j.jacc.2013.09.022
30. Tuominen H, Haara A, Tikkaoski A, et al. FDG-PET in possible cardiac sarcoidosis: Right ventricular uptake and high total cardiac metabolic activity predict cardiovascular events. *J Nucl Cardiol*. 2019. DOI:10.1007/s12350-019-01659-2
31. Laudicella R, Minutoli F, Baldari S. Prognostic insights of molecular imaging in cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol*. 2019. DOI:10.1007/s12350-019-01701-3
32. Ahmadian A, Brogan A, Berman J, et al. Quantitative interpretation of FDG PET/CT with myocardial perfusion imaging increases diagnostic information in the evaluation of cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol*. 2014;21(5):925-39. DOI:10.1007/s12350-014-9901-9
33. Osborne MT, Hulten EA, Singh A, et al. Reduction in 18F-fluorodeoxyglucose uptake on serial cardiac positron emission tomography is associated with improved left ventricular ejection fraction in patients with cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol*. 2014;21(1):166-74. DOI:10.1007/s12350-013-9828-6
34. Blankstein R, Waller AH. Evaluation of Known or Suspected Cardiac Sarcoidosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(3):e000867. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.113.000867
35. Zelt JGE, deKemp RA, Rotstein BH, et al. Nuclear Imaging of the Cardiac Sympathetic Nervous System. *JACC: Cardiovasc Imaging*. 2020;13(4):1036-54. DOI:10.1016/j.jcmg.2019.01.042
36. Cao JM, Fishbein MC, Han JB, et al. Relationship Between Regional Cardiac Hyperinnervation and Ventricular Arrhythmia. *Circulation*. 2000;101(16):1960-9. DOI:10.1161/01.cir.101.16.1960
37. Fallavollita JA, Heavey BM, Luisi AJ, et al. Regional myocardial sympathetic denervation predicts the risk of sudden cardiac arrest in ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(2):141-9. DOI:10.1016/j.jacc.2013.07.096
38. Dickfeld T, Lei P, Dilsizian V, et al. Integration of Three-Dimensional Scar Maps for Ventricular Tachycardia Ablation With Positron Emission Tomography-Computed Tomography. *JACC: Cardiovasc Imaging*. 2008;1(1):73-82. DOI:10.1016/j.jcmg.2007.10.001
39. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075-128. DOI:10.1093/eurheartj/ehv319
40. Swart LE, Gomes A, Scholtens AM, et al. Improving the Diagnostic Performance of ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose Positron-Emission Tomography/Computed Tomography in Prosthetic Heart Valve Endocarditis. *Circulation*. 2018;138(14):1412-27. DOI:10.1161/circulationaha.118.035032
41. Wahadat AR, Tanis W, Swart LE, et al. Added value of (18)F-FDG-PET/CT and cardiac CTA in suspected transcatheter aortic valve endocarditis. *J Nucl Cardiol*. 2021;28(5):2072-82. DOI:10.1007/s12350-019-01963-x
42. Calais J, Touati A, Grall N, et al. Diagnostic Impact of ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography and White Blood Cell SPECT/Computed Tomography in Patients With Suspected Cardiac Implantable Electronic Device Chronic Infection. *Circulation: Cardiovasc Imaging*. 2019;12(7). DOI:10.1161/circimaging.117.007188
43. Dweck MR, Jones C, Joshi NV, et al. Assessment of Valvular Calcification and Inflammation by Positron Emission Tomography in Patients With Aortic Stenosis. *Circulation*. 2012;125(1):76-86. DOI:10.1161/circulationaha.111.051052
44. Dweck MR, Jenkins WSA, Vesey AT, et al. 18F-Sodium Fluoride Uptake Is a Marker of Active Calcification and Disease Progression in Patients With Aortic Stenosis. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2014;7(2):371-78. DOI:10.1161/circimaging.113.001508
45. Pawade TA, Doris MK, Bing R, et al. Effect of Denosumab or Alendronic Acid on the Progression of Aortic Stenosis: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2021;143(25):2418-27. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053708
46. Rahbar K, Seifarth H, Schäfers M, et al. Differentiation of Malignant and Benign Cardiac Tumors Using ¹⁸F-FDG PET/CT. *J Nucl Med*. 2012;53(6):856-63. DOI:10.2967/jnumed.111.095364
47. Laursen AH, Elming MB, Ripa RS, et al. Rubidium-82 positron emission tomography for detection of acute doxorubicin-induced cardiac effects in lymphoma patients. *J Nucl Cardiol*. 2018;27(5):1698-707. DOI:10.1007/s12350-018-1458-6



Особенности течения и прогнозирования риска неблагоприятных событий при коронавирусной инфекции COVID-19 и болезнях системы крови (данные регистра CHRONOS19 по Приморскому краю)

А.В. Талько^{✉1}, В.А. Невзорова², В.С. Дубов¹, Н.С. Музыченко², Э.Р. Гурбанов², С.К. Дубов¹, С.Н. Бениова¹, А.И. Симакова²

¹ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2», Владивосток, Россия;

²ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия

Аннотация

Цель. Оценить особенности течения коронавирусной инфекции COVID-19 и определить факторы риска неблагоприятных событий у пациентов краевого гематологического центра.

Материалы и методы. В рамках наблюдательного проспективного когортного исследования проанализированы данные 144 медицинских карт пациентов Приморского края с гематологическими заболеваниями и COVID-19. Использованы данные разработанной стандартизированной анкеты исследования CHRONOS19. Первичной конечной точкой (неблагоприятным исходом) выбрана комбинированная точка, которая включала смертность от любых причин за период наблюдения, развитие острого респираторного дистресс-синдрома, госпитализацию в отделение реанимации и интенсивной терапии и потребность в искусственной вентиляции легких.

Результаты. Проведенное исследование особенностей течения COVID-19 у гематологических пациентов показало увеличение числа неблагоприятных событий у пациентов с опухолевыми заболеваниями крови, особенно при хронических лимфопролиферативных заболеваниях и остром миелоидном лейкозе. К значимым предикторам неблагоприятного течения COVID-19 отнесены рефрактерный/решивающийся вариант течения опухолевого заболевания крови, терапия глюкокортикоидами в рамках протокола лечения основного заболевания, 3–4-я стадия поражения легких по данным компьютерной томографии в дебюте COVID-19 и наличие сахарного диабета.

Заключение. Определены предикторы неблагоприятного течения COVID-19 у гематологических пациентов. Пациенты гематологического профиля в условиях пандемии COVID-19 требуют согласованного междисциплинарного подхода с участием гематологов и терапевтов, тщательного мониторинга клинико-лабораторных показателей для снижения риска возникновения неблагоприятных событий.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, гематологические заболевания, опухолевые заболевания, факторы риска, неблагоприятный исход, сопутствующие заболевания

Для цитирования: Талько А.В., Невзорова В.А., Дубов В.С., Музыченко Н.С., Гурбанов Э.Р., Дубов С.К., Бениова С.Н., Симакова А.И. Особенности течения и прогнозирования риска неблагоприятных событий при коронавирусной инфекции COVID-19 и болезнях системы крови (данные регистра CHRONOS19 по Приморскому краю). Терапевтический архив. 2023;95(7):537–542.

DOI: 10.26442/00403660.2023.07.202279

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, официально названная 11 февраля 2020 г. Всемирной организацией здравоохранения COVID-2019 (Coronavirus Disease 2019), сохраняет высокие темпы распространения, охватив с марта 2020 г. более 190 стран. Значимый вклад в тяжесть течения и летальность при COVID-2019 вносят лица с сопутствующими заболеваниями.

Согласно метаанализу 25 исследований с включением данных 65 484 пациентов с COVID-19 наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) увеличивало смертность в 2,25 раза, хронической болезни почек – в 3,5 раза, сахарного диабета (СД) – в 1,48 раза, онкологических заболеваний – в 1,47 раза [1].

Данные как зарубежных, так и отечественных авторов указывают на возрастание частоты госпитализаций в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и ле-

тальных исходов при COVID-19 именно у онкологических пациентов [2, 3].

Пациенты с онкогематологическими заболеваниями (ОГЗ) привлекают внимание в связи с вкладом в патогенез значимой иммуносупрессии и необходимостью агрессивной химиотерапии (ХТ). Первые результаты анализа заболеваемости COVID-19 среди ОГЗ показали более чем 2-кратный риск заражения по сравнению с прочими когортами лиц [4]. Сравнение данных смертности и госпитализации в ОРИТ при COVID-19 у пациентов с солидными опухолями и ОГЗ указало на большую частоту неблагоприятных исходов во 2-й когорте [5]. По данным промежуточного анализа регистра Канады и Испании (CCC-19) при ОГЗ и COVID-19 показатели 30-дневной смертности, госпитализации в ОРИТ и применения ИВЛ составили соответственно 14, 22 и 17% в отличие от общей популяции, где их значения колебались в диапазоне от 1 до 3% [6].

Информация об авторах / Information about the authors

✉Талько Ангелина Владимировна – врач-гематолог отделения гематологии ГБУЗ «ККБ №2». Тел.: +7(914)707-13-03; e-mail: talkang92@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6896-7248

Невзорова Вера Афанасьевна – д-р мед. наук, проф., дир. Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО ТГМУ. ORCID: 0000-0002-0117-0349

Дубов Виталий Сергеевич – врач-гематолог отделения гематологии ГБУЗ «ККБ №2». ORCID: 0000-0001-9105-6568

Музыченко Никита Сергеевич – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО ТГМУ. ORCID: 0000-0002-0928-1369

✉Angelina V. Talko. E-mail: talkang92@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6896-7248

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

Vitaliy S. Dubov. ORCID: 0000-0001-9105-6568

Nikita S. Muzychenko. ORCID: 0000-0002-0928-1369

Features of the course and adverse events risk of coronavirus infection COVID-19 in hematological diseases (data from the CHRONOS19 register for the Primorsky Territory, intermediate stage)

Angelina V. Talko^{✉1}, Vera A. Nevzorova², Vitaliy S. Dubov¹, Nikita S. Muzychenko², Eldar R. Gurbanov², Sergei K. Dubov¹, Svetlana N. Beniova¹, Anna I. Simakova²

¹Regional Clinical Hospital №2, Vladivostok, Russia;

²Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Abstract

Aim. To assess the characteristics of the course of coronavirus infection COVID-19 and to determine the risk factors for adverse events in patients of the regional hematological center.

Materials and methods. As part of an observational prospective cohort study, data from 144 medical records of patients in Primorsky Krai with hematological diseases and COVID-19 were analyzed. The data of the developed standardized questionnaire of the CHRONOS19 study were used. The primary endpoint (adverse outcome) was a composite point that included mortality from any cause during the observation period, development of acute respiratory distress syndrome, hospitalization in the intensive care unit, and the need for mechanical ventilation.

Results. A study of the features of the course of COVID-19 in hematological patients showed an increase in the number of adverse events in patients with neoplastic blood diseases, especially in chronic lymphoproliferative diseases and acute myeloid leukemia. Significant predictors of an unfavorable course of COVID-19 include a refractory/recurrent variant of the course of a blood tumor, glucocorticoid therapy as part of the protocol for the treatment of the underlying disease, stage 3–4 lung damage according to computerised tomography scans at the onset of COVID-19, and the presence of diabetes mellitus.

Conclusion. Predictors of an unfavorable course of COVID-19 in hematological patients have been identified. Hematological patients in the context of the COVID-19 pandemic require a coordinated interdisciplinary approach involving hematologists and therapists, careful monitoring of clinical and laboratory parameters to reduce the risk of adverse events.

Keywords: coronavirus infection, hematological diseases, neoplastic diseases, risk factors, unfavorable outcome, comorbidities

For citation: Talko AV, Nevzorova VA, Dubov VS, Muzychenko NS, Gurbanov ER, Dubov SK, Beniova SN, Simakova AI. Features of the course and adverse events risk of coronavirus infection COVID-19 in hematological diseases (data from the CHRONOS19 register for the Primorsky Territory, intermediate stage). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(7):537–542. DOI: 10.26442/00403660.2023.07.202279

В российской популяции данные о течении и исходах COVID-19 при заболеваниях системы крови ограничены. ФГБУ «НМИЦ гематологии» инициировано наблюдательное проспективное исследование для оценки клинического течения и исходов COVID-19 у пациентов с гематологическими заболеваниями (CHRONOS19) в разных субъектах Российской Федерации, включая Приморский край.

Целью работы явилась оценка особенностей течения коронавирусной инфекции COVID-19 и определение факторов риска неблагоприятных событий у пациентов краевого гематологического центра.

Материалы и методы

В рамках наблюдательного проспективного когортного исследования «Регистр пациентов с заболеваниями системы крови и COVID-19» проанализированы данные 144 медицинских карт пациентов с онкогематологическими заболеваниями – ОГЗ (1-я группа; $n=121$ – 84%) и доброкачественными заболеваниями системы крови (2-я группа; $n=23$ – 16%) в возрасте от 18 до 90 лет с подтвержденной методом полимеразной цепной реакции РНК SARS-CoV-2 коронавирусной инфекцией COVID-19 в период с апреля 2020 по октябрь 2021 г.

Использованы данные стандартизированной анкеты исследования CHRONOS19. Критерии включения в ис-

следование: возраст 18 лет и старше; любое ранее диагностированное гематологическое/ОГЗ; лабораторно подтвержденная методом полимеразной цепной реакции коронавирусная инфекция COVID-19 и ее установленный исход.

Поражение органов дыхания оценено согласно 13-й версии временных методических рекомендаций Минздрава России по профилактике, диагностике и лечению коронавирусной инфекции. Согласно компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки выделены следующие варианты: КТ-1 – минимальный (менее 25%) объем поражения – ОП, КТ-2 – средний (25–50%) ОП, КТ-3 – значительный (50–75%) ОП, КТ-4 – субтотальный ОП (>75%). Повторные случаи заражения SARS-CoV-2 в выбранной группе не зарегистрированы. В случае потери из-под наблюдения в течение 30 дней после постановки диагноза коронавирусной инфекции COVID-19 пациент исключался из исследования. Первичной конечной точкой (неблагоприятным исходом) выбрана комбинированная точка, которая включала смертность от любых причин за период наблюдения, развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), госпитализацию в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Статистическая обработка и анализ данных проводились с помощью ста-

Информация об авторах / Information about the authors

Гурбанов Эльдар Рагимович – студент лечебного фак-та ФГБОУ ВО ТГМУ. ORCID: 0000-0002-5057-2627

Eldar R. Gurbanov. ORCID: 0000-0002-5057-2627

Дубов Сергей Константинович – канд. мед. наук, зав. краевым гематологическим центром ГБУЗ «ККБ №2». ORCID: 0000-0003-0511-4990

Sergei K. Dubov. ORCID: 0000-0003-0511-4990

Бениова Светлана Николаевна – д-р мед. наук, проф., глав. врач ГБУЗ «ККБ №2». ORCID: 0000-0002-8099-1267

Svetlana N. Beniova. ORCID: 0000-0002-8099-1267

Симакова Анна Ивановна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. инфекционных болезней ФГБОУ ВО ТГМУ. ORCID: 0000-0002-3334-4673

Anna I. Simakova. ORCID: 0000-0002-3334-4673

тистического приложения StatTech 2.4.3 ООО «Статтех», Россия, 2020. Проверку достоверности гипотезы осуществляли с помощью определения χ^2 Пирсона, равенство медиан между различными выборками оценивали методом Краскела–Уоллиса. Статистическая значимость событий подтверждалась тестом Фишера. Влияние различных факторов на исход рассчитывали методом отношения шансов (ОШ). Нулевые гипотезы проверяли на уровне значимости $<0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в **табл. 1**.

Согласно представленным данным средний возраст пациентов составил 64 года. Большинство (84%) пациентов имели ОГЗ. В группу «другие заболевания крови» включены пароксизмальная ночная гемоглобинурия ($n=1$), неутонченная тромбоцитопения ($n=1$), хронический миеломоноцитарный лейкоз ($n=1$), вторичный эритроцитоз ($n=1$). Согласно фазе ОГЗ около 1/2 пациентов 1-й группы (46,4%; $n=63$) находились в ремиссии, 23,2% ($n=33$) имели резистентное течение болезни. Согласно шкале ECOG в общей группе пациентов наиболее часто отмечались 2 и 1-я стадия (43,8 и 27,8%). Достоверности различий в стадии ECOG у пациентов 1 и 2-й групп не получено ($p>0,05$). Наличие как минимум одного сопутствующего заболевания отмечено у большинства пациентов (76,4%; $n=110$), 2 и более коморбидных состояния установлены у 41% ($n=59$). Среди сопутствующих патологий чаще всего наблюдались сердечно-сосудистые заболевания – ССЗ (57%; $n=82$), сахарный диабет – СД (12,5%; $n=18$), ожирение и хронические болезни органов дыхания в равном соотношении – по 10,4% (по 15 пациентов) каждой нозологии.

По данным **табл. 2** в дебюте симптомных форм COVID-19 наблюдались астенические проявления (83,3%; $n=120$). Более редкими симптомами являлись боль в горле (16%) и головная боль (10,4%). КТ органов грудной клетки проведено у 86,1% пациентов. У большинства (38,2%) пациентов поражение органов дыхания соответствовало КТ-2 (см. **табл. 2**). К осложнениям COVID-19 отнесены двустороннее поражение легких (79,9%; $n=115$), дыхательная недостаточность (40,3%; $n=58$), ОРДС (6,9%; $n=10$), сепсис (20,1%; $n=29$), полиорганная недостаточность (23,6%; $n=34$) и проявления цитокинового шторма (8,3%; $n=12$). Тяжелое течение COVID-19 чаще встречалось в 1-й группе по сравнению со 2-й (31 и 9%; $p=0,015$). Внутри 1-й группы наиболее часто тяжелое течение COVID-19 наблюдалось при хронических лимфопролиферативных заболеваниях (ХЛПЗ) и остром миелоидном лейкозе – ОМЛ (по 33%).

В группе ОГЗ проанализирована тяжесть течения COVID-19 в разные фазы заболевания (без указания в **табл. 2**). Тяжелое течение COVID-19 в когортах пациентов, имеющих рецидив/рефрактерное течение и ремиссию болезни, составило соответственно 36 и 26% ($p=0,417$). На горизонте событий, связанных с тяжелым течением COVID-19, достигнута разница в случаях сепсиса у пациентов с рецидивом/рефрактерным течением и ремиссией заболевания (42,4 и 17,4%; $p=0,015$), в то время как для ОРДС, несмотря на его более чем 2-кратное увеличение у пациентов с рецидивом/рефрактерным течением опухолевого заболевания крови, статистическая значимость не получена (12,1 и 5,6%; $p=0,662$). Среди обсуждаемых вопросов неблагоприятного течения COVID-19 у лиц с коморбидной патологией особый интерес вызывает анализ возможных предикторов, влияющих на прогноз болезни (**табл. 3**).

Установлено более тяжелое течение COVID-19 у лиц старше 60 лет в общей группе пациентов. Однако при оцен-

Таблица 1. Клиническая характеристика гематологических пациентов, включенных в исследование

Table 1. Clinical characteristics of hematological patients

Показатели	Категории	Абс. (%)
Возрастная группа, Ме – 64 года (18–90 лет)	Лица младше 40 лет	16 (11,1)
	40–49 лет	9 (6,2)
	50–59 лет	25 (17,4)
	Лица 60 лет и старше	94 (65,3)
Пол	Женщины	74 (51,4)
	ОМЛ	24 (16,7)
	Острый лимфобластный лейкоз/лимфобластная лимфома	5 (3,5)
	Хронический миелолейкоз	2 (1,4)
	Миелодиспластический синдром	14 (9,7)
	Острый промиелоцитарный лейкоз	3 (2,1)
	Хронический лимфолейкоз	20 (13,9)
	Неходжкинские лимфомы	12 (8,3)
	Волосатоклеточный лейкоз	1 (0,7)
	Множественная миелома	36 (25,0)
Гематологическое заболевание	Макроглобулинемия Вальденстрема	4 (2,8)
	Апластическая анемия	3 (2,1)
	Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура	2 (1,4)
	Аутоиммунная гемолитическая анемия	1 (0,7)
	Хроническое миелопролиферативное заболевание	13 (9,0)
	Другое гематологическое заболевание	4 (2,8)
Фаза гематологического заболевания в 1-й группе на момент установления диагноза COVID-19	Первая ремиссия	23 (16,2)
	Вторая и последующая ремиссия	40 (28,2)
	Терапия рецидива	8 (5,6)
	Рефрактерное течение	33 (23,2)
МТА в 1-й группе на момент установления COVID-19 (нейтрофилы менее $0,5 \times 10^9$)	Присутствовал	33 (22,9)

Таблица 1. Клиническая характеристика гематологических пациентов, включенных в исследование. Окончание
Table 1. Clinical characteristics of hematological patients. Ending

Показатели	Категории	Абс. (%)
Зависимость от трансфузий гемокомпонентов	Наличие зависимости	49 (34,0)
	ECOG 0	18 12,5
	ECOG 1	40 27,8
	ECOG 2	62 43,1
	ECOG 3	23 16,0
ECOG-стадия на момент поступления	ECOG 4	1 0,7
	Наличие	110 (76,4)
	СД	18 (12,5)
	ССЗ	82 (56,9)
Сопутствующие заболевания	Ожирение	15 (10,4)
	Хронические болезни органов дыхания	15 (10,4)
	Терапия ГКС в рамках протокола ХТ	48 (33,3)

ке удельного веса признака не получены статистически значимые различия во влиянии этого фактора на все события, включенные в комбинированную конечную точку (см. табл. 3). Определены статистически значимые различия в 1-й группе по отношению ко 2-й в следующих показателях: перевод на ИВЛ – 92,7 и 7,3% ($p=0,024$); летальный исход – 79,6 и 20,4% ($p=0,034$). Особенности ОГЗ в виде его рефрактерного или рецидивирующего течения оказались достоверно чаще сопряжены с госпитализацией в ОРИТ ($p=0,031$) и риском летального исхода ($p=0,002$).

Вызывает интерес отсутствие связи между риском развития всех неблагоприятных событий и наличием миелотоксического агранулоцитоза (МТА), определенного почти у каждого 5-го пациента 1-й группы. Получена ожидаемая и подтвержденная в ранее проведенных исследованиях связь между ОП легких до 3–4-й стадии КТ и частотой госпитализаций в ОРИТ, переводом на ИВЛ и летальным исходом у всех включенных в исследование пациентов вне зависимости от природы гематологического заболевания (см. табл. 3). Широко обсуждается вопрос о значимости различных коморбидных состояний в повышенном риске неблагоприятного течения COVID-19. В нашем исследовании ни наличие в целом сопутствующих заболеваний, ни ССЗ или ожирения не ухудшало течение COVID-19 у всех гематологических пациентов (см. табл. 3). В то же время присутствие СД, установленного у 12,5% пациентов, значимо влияло на прогноз течения COVID-19, увеличивая число госпитализаций в ОРИТ ($p=0,008$), взятую на ИВЛ ($p=0,030$), летального исхода ($p<0,001$).

Нами проанализирован вклад особенностей терапии глюкокортикостероидами (ГКС) в рамках протокола специфической терапии и зависимость от трансфузий гемокомпонентов в развитие неблагоприятного прогноза течения COVID-19 (без указания в табл.). У пациентов с использованием ГКС по сравнению с группой без ГКС чаще потребовалась госпитализация в ОРИТ (47,9 и 26%; $p=0,009$), перевод на ИВЛ (41,7 и 21,9%; $p=0,013$) и оказались выше показате-

Таблица 2. Клинические проявления коронавирусной инфекции у гематологических пациентов
Table 2. Clinical manifestations of coronavirus infection in hematological patients

Показатели	Абс. (%)
Клинические проявления COVID-19	128 (88,9)
Бессимптомное течение	16 (11,1)
Утомляемость, слабость	120 (83,3)
Сухой кашель	96 (66,7)
Одышка, диспноэ	66 (45,8)
Аносмия/дисгевзия	64 (44,4)
Мышечные, суставные боли	43 (29,9)
Боль в горле	23 (16,0)
Головная боль	15 (10,4)
Диарея	11 (7,6)
Сыпь	2 (1,4)
Конъюнктивит	1 (0,7)
	113 (78,5)
Лихорадка	37,0–37,9° 47 (32,6)
	38,0–39,9° 59 (41,0)
	40° и выше 11 (7,6)
	КТ-1 (<25%) 23 (16,0)
Стадия КТ в дебюте COVID-19	КТ-2 (25–50%) 55 (38,2)
	КТ-3 (50–75%) 23 (16,0)
	КТ-4 (>75%) 2 (1,4)
Осложнения течения COVID-19 (согласно анкете)	119 (82,6)
Течение COVID-19 (согласно анкете)	Легкая форма 21 14,6
	Средняя тяжесть (потребовалась госпитализация) 58 40,3
	Средняя тяжесть (потребовалась госпитализация и использовался медицинский кислород до 15 л/мин, из них в режиме СРАР – 4) 28 19,4
	Тяжелая форма (ИВЛ) 40 27,8
Госпитализация в ОРИТ	Потребовалась 48 (33,3)

ли летальности (50 и 22,9%; $p=0,001$). В группе пациентов, получавших ГКС, шансы выздоровления оказались ниже в 3,4 раза (ОШ 0,297; 95% доверительный интервал – ДИ 0,142–0,623). Зависимость от гемотрансфузионной поддержки не увеличивала риск госпитализации в ОРИТ (36,7 и 31,6%; $p=0,534$) и перевод пациента на ИВЛ (36,7 и 31,6%; $p=0,534$).

Обсуждение

Согласно представленным в литературе результатам продемонстрирована крайне высокая летальность именно при ОГЗ, что авторы связывают с исходной иммуносупрес-

Таблица 3. Однофакторный анализ предикторов госпитализации в ОРИТ, перевода на ИВЛ, летального исхода пациентов с гематологическими заболеваниями**Table. 3. Univariate analysis of intensive care unit hospitalization, mechanical ventilation and death predictors in patients with hematological diseases**

Показатели	ОРИТ		ИВЛ		Летальный исход	
	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>
Опухолевое заболевание	4,578 (1,315–15,938)	0,074	3,947 (1,110–14,032)	0,024	3,675 (1,033–13,078)	0,034
Рефрактерное течение/ рецидив заболевания	2,764 (1,188–6,430)	0,031	2,206 (0,976–4,984)	0,067	3,401 (1,474–7,846)	0,002
Возраст старше 60 лет	2,301 (1,048–5,054)	0,335	1,968 (0,871–4,449)	0,600	1,794 (0,828–3,889)	0,619
МТА	0,835 (0,361–1,934)	0,674	0,926 (0,388–2,208)	0,862	1,294 (0,572–2,927)	0,535
Терапия ГКС в рамках протокола ХТ	2,613 (1,263–5,405)	0,009	2,143 (1,032–4,450)	0,013	3,364 (1,606–7,046)	0,001
Стадия КТ 3–4 в дебюте заболевания	2,549 (1,006–6,461)	0,030	2,986 (1,198–7,444)	0,013	2,903 (1,227–6,870)	0,003
Наличие сопутствующих заболеваний	1,526 (0,648–3,592)	0,331	1,726 (0,685–4,349)	0,244	2,119 (0,846–5,309)	0,104
СД	3,780 (1,360–10,506)	0,008	2,938 (1,073–8,043)	0,030	5,353 (1,862–15,392)	<0,001
Ожирение	1,000 (0,322–3,109)	1,000	0,904 (0,271–3,021)	0,870	1,483 (0,495–4,449)	0,480
ССЗ	1,683 (0,694–2,866)	0,341	2,692 (0,793–3,573)	0,173	1,905 (0,915–3,963)	0,083

сией и проводимой противоопухолевой терапией [7, 8], в то время как данные об исходах гематологических заболеваний неопухолевой природы при COVID-19 практически не представлены. В нашем исследовании, несмотря на равноценные показатели функционального статуса согласно шкале ECOG у пациентов обеих групп, наличие ОГЗ увеличивало риск летального исхода более чем в 3,5 раза ($p=0,034$). Из всей группы ОГЗ наиболее худший прогноз установлен у пациентов с ХЛПЗ. Полученные результаты совпадают с мнением S. Lamure и соавт. [9] и R. Lattenist и соавт. [10], которые отметили наиболее частую госпитализацию в ОРИТ и летальный исход именно у лиц с лимфомами и множественной миеломой. Худший прогноз течения COVID-19 при ХЛПЗ следует связать с проводимой лимфо-, особенно В-клеточной деплецией, нарушающей формирование антитело-зависимого иммунного ответа, критически важного для элиминации SARS-CoV-2 [9, 11]. В ряде работ уязвимой группой неблагоприятного течения COVID-19 признается когорта лиц с ОМЛ, которая демонстрирует худшие показатели даже по сравнению с пациентами с ХЛПЗ [10, 11]. Согласно нашим данным исходы течения COVID-19 у лиц с ХЛПЗ и ОМЛ не различаются, т.е. обе группы являются угрожаемыми по риску возникновения неблагоприятных событий.

В общей популяции возраст старше 60 лет рассматривается как фактор неблагоприятного исхода при COVID-19. Так, J. van Doesum и соавт. [12] показали увеличение риска летального исхода при ОГЗ у лиц старше 60 лет по сравнению с более молодой группой (45 и 11%). В нашей работе в общей группе пациентов установлено более тяжелое течение COVID-19 у лиц старше 60 лет, однако в развитии первичной конечной точки возраст не имел значения. Возможно, это связано с небольшой группой лиц более молодого возраста, поскольку средний возраст обследованных составил 64 года. Для уточнения полученных результатов планируется продолжить наблюдение.

Среди коморбидных состояний, отягощающих течение COVID-19, в большинстве исследований обсуждается наличие ССЗ, СД, ожирения, как в виде изолированной патологии, так и в комбинации между собой. В нашем исследовании

в большинстве случаев (76,4%) пациенты имели коморбидную патологию с преобладанием ССЗ (56,9%). Однако только СД, установленный у 12,5% лиц, достоверно ухудшал прогноз течения COVID-19. Известно, что обязательным условием проникновения SARS-CoV-2 в клетку является наличие мембраносвязанной формы ангиотензинпревращающего фермента 2, экспрессия которой значительно повышена как при ССЗ, так и при СД [13]. Обсуждается вопрос о роли СД в усилении прокоагуляционной активности SARS-CoV-2 в условиях измененного углеводного обмена, адипокинового и цитокинового дисбаланса [14, 15], что явилось патогенетически значимой ситуацией для онкогематологических пациентов. Данная гипотеза вызывает интерес и требует дальнейшего изучения.

К традиционным предикторам неблагоприятного течения COVID-19 относится значительный ОП органов дыхания в дебюте болезни, что согласно нашим данным является правомочным утверждением, и ОП до КТ 3–4-й степени увеличивал частоту встречаемости первичной конечной точки почти в 3 раза. Активно обсуждается вопрос о связи более неблагоприятного течения COVID-19 с рефрактерной/рецидивирующей фазой заболевания крови [9, 16]. Согласно нашим данным значительно увеличивается риск летального исхода именно в этой группе лиц ($p=0,002$). Полученные результаты следует объяснить серией событий, связанной с потерей контроля над течением опухолевого процесса и развитием каскада осложнений, обусловленных появлением агрессивных опухолевых клонов, накоплением продуктов токсичности противоопухолевой терапии при необходимости наращивания ее объемов.

Среди факторов более тяжелого течения COVID-19 у лиц с опухолевыми заболеваниями крови выделяют развитие МТА. Так, Gossell-Williams и соавт. относят нейтропению 4-й степени к самостоятельным предикторам летального исхода при COVID-19 [17]. Наши данные не позволяют сделать такой вывод. Роль гранулоцитов в обеспечении процессов, связанных с течением коронавирусной инфекции, не является доминирующей. Доказана роль лимфоцитарного звена иммунитета, а именно CD8+ и CD4+ Т-лимфоцитов, в обеспечении механизмов элими-

нации вируса SARS-CoV-2 и формировании адекватного иммунного ответа при COVID-19 [18]. Известно, что ГКС используются в большинстве протоколов лечения заболеваний системы крови. Согласно полученным нами результатам назначение ГКС пациентам с ХЛПЗ трехкратно увеличивало риск неблагоприятного исхода при COVID-19 ($p=0,001$), что, возможно, связано с усилением репликации вируса и замедлением его элиминации.

Заключение

Проведенное нами исследование особенностей течения COVID-19 у гематологических пациентов показало увеличение риска неблагоприятного исхода у пациентов с опухолевыми заболеваниями крови, среди которых наибольший риск отмечен у лиц с ХЛПЗ и ОМЛ. Среди предикторов неблагоприятного течения COVID-19 определены рефрактерный/рецидивирующий вариант течения ОГЗ, терапия ГКС в рамках протокола лечения, 3–4-я стадия поражения легких по данным КТ в дебюте COVID-19. Из сопутствующих патологий наиболее значимый вклад в ухудшение исхода COVID-19 у гематологических пациентов вносит СД. Исходя из полученных результатов, пациенты гематологического профиля в условиях пандемии COVID-19 требуют согласованного междисциплинарного подхода с участием гематолога и терапевта, тщательного мониторинга клини-

ко-лабораторных показателей для снижения риска возникновения неблагоприятных событий.

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

ГКС – глюкокортикостероиды
ДИ – доверительный интервал
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
КТ – компьютерная томография
МТА – миелотоксический агранулоцитоз
ОГЗ – онкогематологические заболевания
ОМЛ – острый миелоидный лейкоз
ОП – объем поражения

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ОШ – отношение шансов
СД – сахарный диабет
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ХЛПЗ – хронические лимфопролиферативные заболевания
ХТ – химиотерапия

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gold MS, Shayek D, Gabrielli S, et al. COVID-19 and comorbidities: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med.* 2020;132(8):749-55. DOI:10.1080/00325481.2020.1786964
- Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020;21(3):335-7. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30096-6
- Фатеева А.В., Гурина Л.И. COVID-19 у онкологических пациентов в Приморском крае: заболеваемость и летальность. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2020;(4):5-9 [Fateeva AV, Gurina LI. Cancer patients having COVID-19 in Primorsky region: Morbidity and mortality. *Pacific Medical Journal.* 2020;(4):5-9 (in Russian)]. DOI:10.34215/1609-1175-2020-4-5-9
- Dai M, Liu D, Liu M, et al. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. *Cancer Discov.* 2020;10(6):783-91. DOI:10.1158/2159-8290.CD-20-0422
- Mehta V, Goel S, Kabarriti R, et al. Case Fatality Rate of Cancer Patients with COVID-19 in a New York Hospital System. *Cancer Discov.* 2020;10(7):935-41. DOI:10.1158/2159-8290.CD-20-0516
- Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet.* 2020;395(10241):1907-18. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31187-9
- Isidori A, de Leval L, Gergis U, et al. Management of Patients With Hematologic Malignancies During the COVID-19 Pandemic: Practical Considerations and Lessons to Be Learned. *Front Oncol.* 2020;10:1439. DOI:10.3389/fonc.2020.01439
- Piñana JL, Martino R, García-García I, et al. Risk factors and outcome of COVID-19 in patients with hematological malignancies. *Exp Hematol Oncol.* 2020;9:21. DOI:10.1186/s40164-020-00177-z
- Lamure S, Duléry R, Di Blasi R, et al. Determinants of outcome in Covid-19 hospitalized patients with lymphoma: A retrospective multicentric cohort study. *EClinicalMedicine.* 2020;27:100549. DOI:10.1016/j.eclinm.2020.100549
- Lattenist R, Yildiz H, De Greef J, et al. COVID-19 in Adult Patients with Hematological Disease: Analysis of Clinical Characteristics and Outcomes. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2021;37(1):181-5. DOI:10.1007/s12288-020-01318-4
- Kuderer NM, Lyman GH. Challenges of Cancer Immunotherapy during the COVID-19 Pandemic. *Cancer Invest.* 2021;39(2):115-9. DOI:10.1080/07357907.2020.1864129
- van Doesum J, China A, Pagliaro M, et al. Clinical characteristics and outcome of SARS-CoV-2-infected patients with haematological diseases: a retrospective case study in four hospitals in Italy, Spain and the Netherlands. *Leukemia.* 2020;34(9):2536-8. DOI:10.1038/s41375-020-0960-4
- Ge Y, Sun S, Shen Y. Estimation of case-fatality rate in COVID-19 patients with hypertension and diabetes mellitus in the New York state: a preliminary report. *Epidemiol Infect.* 2021;149:e14. DOI:10.1017/S0950268821000066
- Чазова И.Е., Блинова Н.В., Невзорова В.А., и др. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии: артериальная гипертензия и COVID-19. *Системные гипертензии.* 2020;17(3):35-41 [Chazova IE, Blinova NV, Nevzorova VA, et al. Russian Medical Society for Arterial Hypertension Expert Consensus: Hypertension and COVID-19. *Systemic Hypertension.* 2020;17(3):35-41 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075082X.2020.3.200362
- Ssentongo P, Ssentongo AE, Heilbrunn ES, et al. Association of cardiovascular disease and 10 other pre-existing comorbidities with COVID-19 mortality: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(8):e0238215. DOI:10.1371/journal.pone.0238215
- Borah P, Mirgh S, Sharma SK, et al. Effect of age, comorbidity and remission status on outcome of COVID-19 in patients with hematological malignancies. *Blood Cells Mol Dis.* 2021;87:102525. DOI:10.1016/j.bcmd.2020.102525
- Lee LY, Cazier JB, Angelis V, et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10241):1919-26. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31173-9
- Liu Z, Long W, Tu M, et al. Lymphocyte subset (CD4+, CD8+) counts reflect the severity of infection and predict the clinical outcomes in patients with COVID-19. *J Infect.* 2020;81(2):318-56. DOI:10.1016/j.jinf.2020.03.054



Статья поступила в редакцию / The article received: 17.01.2022

Прогнозирование выживаемости госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией: роль определения активности хитотриозидазы в периферической крови

Е.С. Шелкановцева^{✉1}, Г.О. Исаев¹, О.Ю. Миронова¹, А.А. Балахонов¹, А.В. Скворцов², И.О. Нагорнов³, А.Ю. Суворов¹, В.В. Фомин¹, А.С. Панферов¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

(Сеченовский Университет), Москва, Россия;

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

³ФГБУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить связь между активностью хитотриозидазы (ХТЗ) плазмы крови и летальностью от новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы. В проспективном когортном наблюдательном одноцентровом исследовании приняли участие 347 человек, госпитализированных с диагнозом новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2. В дополнение к стандартному обследованию в день госпитализации этим пациентам определялась активность ХТЗ в периферической крови. Первичной конечной точкой являлась смерть от любых причин. Выживаемость после выписки из стационара оценивалась с помощью телефонного интервью на 90 и 180-й день от момента включения в исследование (NCT04752085).

Результаты. В исследование включены 347 пациентов. Срок от появления первых симптомов до госпитализации составил 7 [5; 7] дней. На момент включения в исследование у 283 (84,3%) пациентов объем поражения легочной ткани составлял менее 50% (0–2 степень по компьютерной томографии). За период наблюдения умерли 36 (10,4%) пациентов, 30 (83,3%) из них скончались в первые 30 дней наблюдения, остальные – не позже 60-го дня; 68 (19%) человек не ответили на телефонные звонки. Активность ХТЗ на момент госпитализации у выживших больных оказалась достоверно ниже по сравнению с умершими (90,5 [40,2; 178,0] нмоль/ч/мл vs 180,0 [77,2; 393,2] нмоль/ч/мл; $p=0,001$). Выживаемость пациентов с изначально повышенной (более 171 нмоль/ч/мл) активностью ХТЗ оказалась достоверно хуже.

Заключение. Повышение активности ХТЗ более 171 нмоль/ч/мл может служить ранним предиктором неблагоприятного исхода у пациентов, госпитализированных по поводу новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: хитотриозидаса, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, биомаркеры, летальность, прогноз

Для цитирования: Шелкановцева Е.С., Исаев Г.О., Миронова О.Ю., Балахонов А.А., Скворцов А.В., Нагорнов И.О., Суворов А.Ю., Фомин В.В., Панферов А.С. Прогнозирование выживаемости госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией: роль определения активности хитотриозидазы в периферической крови. Терапевтический архив. 2023;95(7):543–547.

DOI: 10.26442/00403660.2023.07.202280

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉Шелкановцева Екатерина Сергеевна – аспирант каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
Тел.: +7(963)210-72-31; e-mail: mar-shhelkanovceva@yandex.ru;
ORCID: 0000-0001-9098-4098

Исаев Георгий Олегович – 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

Миронова Ольга Юрьевна – канд. мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
ORCID: 0000-0002-5820-1759

Балахонов Александр Алексеевич – аспирант каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
ORCID: 0000-0002-1166-9856

Скворцов Алексей Вячеславович – ординатор фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0001-8743-5207

Нагорнов Илья Олегович – врач – лабораторный генетик ФГБУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова». ORCID: 0000-0001-9368-1594

Суворов Александр Юрьевич – канд. мед. наук, гл. статистик НЦМУ «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
ORCID: 0000-0002-2224-0019

✉Ekaterina S. Schelkanovtseva.
E-mail: mar-shhelkanovceva@yandex.ru;
ORCID: 0000-0001-9098-4098

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

Olga Yu. Mironova. ORCID: 0000-0002-5820-1759

Alexander A. Balakhonov. ORCID: 0000-0002-1166-9856

Alexey V. Skvortsov. ORCID: 0000-0001-8743-5207

Ilya O. Nagornov. ORCID: 0000-0001-9368-1594

Aleksandr Yu. Suvorov. ORCID: 0000-0002-2224-0019

The survival prediction of hospitalized patients with COVID-19: the role of chitotriosidase level in peripheral blood

Ekaterina S. Schelkanovtseva^{✉1}, Georgy O. Isaev¹, Olga Yu. Mironova¹, Alexander A. Balakhonov¹, Alexey V. Skvortsov², Ilya O. Nagornov³, Aleksandr Yu. Suvorov¹, Victor V. Fomin¹, Alexandr S. Panferov¹

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

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

³Bochkov Medical Genetic Research Center, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To assess the relationship between plasma chitotriosidase (CHIT) level and mortality in hospitalized patients with COVID-19.

Materials and methods. 347 hospitalized patients with COVID-19 were enrolled in our single-center cohort prospective observational study. On the first day of hospitalization the patients were assessed by the level of CHIT in the venous blood to addition to default laboratory examinations. The primary endpoint was all-cause death. The survival after hospital discharge were assessed via phone calls on 90 and 180 days since inclusion to the study (NCT04752085).

Results. Our study included 347 patients. The first symptoms appeared in 7 days [5; 7] before hospitalization; 283 (84.3%) patients had less than 50% of the involvement of the lung tissue to the inflammation process (CT 0–2); 36 (10.4%) patients had died since the start of our investigation; 30 (83.3%) of them died during hospitalization, others - no later than 60 days; 68 (19%) people didn't answer during phone call. The survivor's activity of the enzyme in the deceased was significantly lower in compare to deceased patients (90.5 [40.2; 178.0] nmol/h/mL vs 180.0 [77.2; 393.2] nmol/h/mL; $p=0.001$). Survivor of the patients with a higher level of the activity of the CHIT (more than 171 nmol/h/mL) was statically significantly lower.

Conclusion. Rising of the CHIT's activity more than 171 nmol/h/mL might be an early independent predictor of the bad prognosis of the patients, who were hospitalized with COVID-19 infection.

Keywords: chitotriosidase, coronavirus, COVID-19, biomarkers, mortality, prognosis

For citation: Schelkanovtseva ES, Isaev GO, Mironova OYu, Balakhonov AA, Skvortsov AV, Nagornov IO, Suvorov AYU, Fomin VV, Panferov AS. The survival prediction of hospitalized patients with COVID-19: the role of chitotriosidase level in peripheral blood. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2023;95(7):543–547. DOI: 10.26442/00403660.2023.07.202280

Введение

С момента объявления Всемирной организацией здравоохранения пандемии прошло 3 года, однако говорить о победе над новой коронавирусной инфекцией преждевременно. Ежедневно в мире продолжают регистрироваться новые случаи заболевания, что во многом может быть связано с неполномасштабным охватом вакцинацией, наличием уязвимых с медицинской точки зрения пациентов, а также с появлением новых штаммов вируса.

Известно, что у большинства пациентов заболевание имеет нетяжелое гриппоподобное течение, у кого-то проходит бессимптомно, но в то же время есть пациенты с тяжелым течением заболевания, требующим применения биологической терапии и респираторной поддержки вплоть до искусственной вентиляции легких (ИВЛ), которое часто заканчивается летальным исходом. Подобное течение болезни часто трудно предсказать на ранних этапах, поэтому поиск предикторов неблагоприятного течения COVID-19 именно в начальной стадии заболевания имеет крайне важное практическое значение.

С учетом ключевой роли гиперактивации иммунной системы вплоть до развития цитокинового шторма в патогенезе именно таких тяжелых форм COVID-19 мы решили изучить связь активности хитотриозидазы (ХТЗ) как одного из маркеров активации макрофагов со смертностью пациентов, госпитализированных по поводу новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы

Одноцентровое когортное проспективное наблюдательное исследование проведено с 1 ноября 2020 по 1 февраля 2021 г. на базе Университетской клиники (ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) в период ее перепрофилирования в инфекционный стационар. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Исследование зарегистрировано в Clinical Trial Registry под номером NCT04752085.

В исследование в случайном порядке включались пациенты, госпитализированные в Университетскую клинику с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция», установленным на основании действующих в тот период рекомендаций [1]. В исследование не включались больные, отказавшиеся подписать добровольное информированное согласие, госпитализировавшиеся ранее по поводу новой коронавирусной инфекции, из исследования исключались пациенты, выписанные из стационара до окончания срока лечения или переведенные в другие учреждения.

Всем включенным в исследование пациентам в первый день поступления в дополнение к стандартному лабораторно-инструментальному обследованию определяли уровень ХТЗ. С этой целью капля венозной крови наносилась на стандартную карточку-фильтр (Greenpan–Biocard) и высушивалась при комнатной температуре. После транспортировки в лабо-

Информация об авторах / Information about the authors

Фомин Виктор Викторович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., 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

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

Панферов Александр Сергеевич – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-4324-7615

Alexandr S. Panferov. ORCID: 0000-0002-4324-7615

Таблица 1. Основные характеристики госпитализированных пациентов**Table 1. Main characteristics of hospitalized patients**

Параметр	Выжившие (n=311)	Умершие (n=36)	p
Средний возраст, лет	65,0 [55,0; 74,0]	80,0 [68,8; 82,8]	0,000
Женский пол, абс. (%)	172 (52,6)	12 (40,0)	0,258
Индекс массы тела, кг/м ²	28,7 [25,5; 32,3]	28,3 [26,6; 33,3]	0,335
Артериальная гипертензия, абс. (%)	207 (63,3)	24 (80,0)	0,103
Ишемическая болезнь сердца, абс. (%)	30 (9,2)	6 (20,0)	0,117
Сахарный диабет, абс. (%)	52 (15,9)	10 (33,3)	0,031
Бронхиальная астма, абс. (%)	17 (5,2)	3 (10,0)	0,230
День болезни на момент включения в исследование	7 [5; 10]	7 [5; 9]	0,169
NEWS, баллы	3,0 [2,0; 5,0]	6,0 [3,0; 8,0]	0,001
Объем поражения легких менее 50%, абс. (%)	283 (91)	18 (50)	0,010
Стадия КТ 3–4, абс. (%)	44 (13,4)	12 (40)	0,010
Лимфоциты, тыс./мкл	1,6 [1,1; 2,0]	1,1 [0,8; 1,3]	0,001
Протромбиновое время, с	113,0 [93,8; 131,4]	88,3 [66,0; 114,2]	0,001
Креатинин, мкмоль/мл	87,5 [77,8; 103,0]	106,6 [83,9; 133,8]	0,001
С-реактивный белок, мг/мл	44,1 [18,2; 86,1]	99,3 [28,3; 192,5]	0,000
Активность ХТЗ, нмоль/ч/мл	90,5 [40,2; 178,0]	180,0 [77,2; 393,2]	0,001
Потребность в НИВЛ/ИВЛ, абс. (%)	15 (4,6)	22 (73,3)	0,000
Использование ГИБТ, абс. (%)	125 (38,6)	17 (56,7)	0,082

Примечание. Данные выражены в процентах или медиане [межквартильный размах], КТ – компьютерная томография, НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких, ГИБТ – генно-инженерные биологические препараты.

раторию ФГБУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова» активность ХТЗ определялась флуориметрическим методом с использованием синтетического субстрата 4-метилумбеллиферил-три-N-ацетил-β-хитотриозид. Образец экстрагировался из пятна диаметром 3,2 мм 0,25 М ацетатом натрия (рН 5,5) в течение 60 мин на шейкере-инкубаторе ST-3L (Elmi, Латвия) при 37°C, 900 об/мин. К 10 мкл экстракта добавляли 50 мкл 0,02 mM 4-метилумбеллиферил-три-N-ацетил-β-хитотриозид в 0,1/0,2 М цитрат-фосфатном буфере рН 5,2. Ферментная реакция проводилась в шейкере-инкубаторе ST-3L (Elmi, Латвия) в течение 30 мин при 37°C, 500 об/мин. Реакция

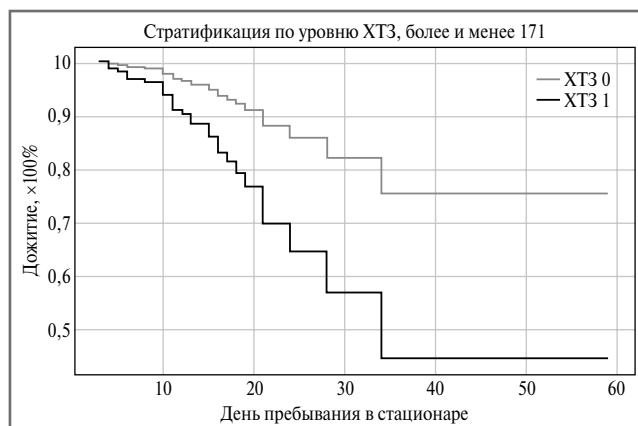


Рис. 1. Кривая Каплана–Мейера, показывающая выживаемость пациентов с коронавирусной инфекцией с уровнем ХТЗ выше порогового значения 171 нмоль/мл/ч. Примечание. ХТЗ 0 – ХТЗ<171 нмоль/ч/мл, ХТЗ 1 – ХТЗ≥171 нмоль/ч/мл.

Fig. 1. The Kaplan–Meyer curve shows the survival rate of patients with coronavirus infection with a chitotrioidase level above the 171 nmol/ml/h threshold.

останавливалась 250 мкл 0,4 М глицин-карбонатным буфером рН 10,3. Интенсивность флуоресценции определялась с помощью ридера PE EnSpire (Perkin Elmer, США). Активность ХТЗ рассчитывалась как нМ 4-метилумбеллиферина, высвобожденного в ходе ферментной реакции из 4-метилумбеллиферил-три-N-ацетил-β-хитотриозид, на мл в час. Концентрацию 4-метилумбеллиферина получали путем построения калибровочной кривой.

О достижении первичной конечной точки – смерти от любых причин – судили по исходам госпитализации, выписанных больных интервьюировали по телефону на 90 и 180-й дни от включения в исследование.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы Python v.3.8.12 (Anaconda distribution). Установленная статистическая значимость оказалась на уровне 0,05. В нашем исследовании для определения функции выживания использовалась оценка Каплана–Мейера.

Результаты

В исследование включены 347 пациентов. За период наблюдения умерли 36 (10,4%) человек; 30 (83,3%) из них скончались в первые 30 дней наблюдения, остальные – не позже 90-го дня. Основные характеристики пациентов представлены в сводной таблице (табл. 1).

Активность ХТЗ сыворотки у выживших оказалась значительно ниже, чем у умерших (90,5 [40,2; 178,0] нмоль/ч/мл против 180,0 [77,2; 393,2] нмоль/ч/мл; $p=0,001$). Выживаемость пациентов с исходным уровнем ХТЗ выше 171 нг/ч/мл оказалась значительно хуже, особенно в первые 30 дней наблюдения (рис. 1).

Обсуждение

ХТЗ относится к группе хитиназ, гидролитических ферментов, которые ответственны за метаболизирование хитина, синтезируется активированными макрофагами в ответ на возбуждение хитиновых рецепторов медиаторами воспаления (интерлейкин – ИЛ-17, 18, 23, фактор некроза опухоли α) [2–4]. Фермент активно экспрессируется иммунными клетками легких и кишечника [4]. Доказано, что уровень ХТЗ повышен при многих хронических заболева-

ниях, в том числе саркоидозе, хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астме, воспалительных заболеваний кишечника [4–8].

В экспериментах на мышах показано, что существует отрицательная обратная связь между уровнем ХТЗ в бронхо-альвеолярном лаваже и прогрессированием инфекции, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, а генетически модифицированные мыши без гена ХТЗ демонстрируют лучшую выживаемость и меньшую бактериальную диссеминацию в крови и селезенке по сравнению с мышами с диким генотипом [8]. В ходе изучения новой коронавирусной инфекции выделен ряд прогностических маркеров, в частности ферритин [9], альбумин [10], однако эти данные противоречивы [11, 12]. На сегодняшний день нет убедительных данных, что тот или иной маркер может достоверно говорить о прогнозе у пациентов с коронавирусной инфекцией. В нашем исследовании впервые показано, что повышение активности ХТЗ сопровождается ухудшением выживаемости пациентов с COVID-19. То обстоятельство, что в наше исследование включены пациенты на ранней стадии заболевания (около 7 дней от появления первых симптомов) и большинство из них (283; 81,5%) на момент включения в исследование имели поражение менее 50% объема легочной ткани, позволяет рассматривать ХТЗ именно как ранний прогностический маркер. Поскольку большинство смертей в нашем исследовании наступило в течение месяца, этот маркер отражает краткосрочный прогноз. Умершие пациенты оказались старше и изначально в более тяжелом состоянии (о чем можно судить по достоверным различиям в уровнях лимфоцитов, креатинина, протромбинового индекса, С-реактивного белка, а также в объеме поражения легочной ткани и баллам по шкале NEWS), что, безусловно, также имело прогностическое значение, и это следует учитывать при планировании дальнейших исследований, направленных на уточнение прогностического значения определения активности ХТЗ у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

Заключение

Использование ХТЗ в качестве раннего предиктора неблагоприятного исхода у пациентов с новой коронавирусной инфекцией требует проведения более масштабных исследований, так как потенциально может помочь клиницистам правильно стратифицировать пациентов и рационализировать тактику их лечения.

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

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

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

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

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

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Источник финансирования. А.Ю. Суворов финансировался Министерством науки и высшего образования Российской Федерации в рамках государственной поддержки создания и развития научных центров мирового уровня «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» (грант №075-15-2020-926).

Funding source. Aleksandr Yu. Suvorov was financed by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of state support for the creation and development of World-Class Research Centers “Digital biodesign and personalized healthcare” (Grant №075-15-2020-926).

Список сокращений

ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИЛ – интерлейкин

ХТЗ – хитотриозидаз

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции 2019-nCoV». Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2021; версия 12. Режим доступа: <https://base.garant.ru/400738625/> Ссылка активна на 09.08.2022 [«Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection 2019-nCoV». Interim methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2021; version 12. Available at: <https://base.garant.ru/400738625/> Accessed: 09.08.2022 (in Russian)].
2. Gooday GW. Aggressive and defensive roles for chitinases. *EXS*. 1999;87:157-69. DOI:10.1007/978-3-0348-8757-1_11
3. Lee CG, Da Silva CA, Cruz CSD, et al. Role of chitin and chitinase/chitinase-like proteins in inflammation, tissue remodeling, and injury. *Ann Rev Physiol*. 2011;73:1. DOI:0.1146/ANNUREV-PHYSIOL-012110-142250
4. Kanneganti M, Kamba A, Mizoguchi E. Role of chitotriosidase (chitinase 1) under normal and disease conditions. *J Epithel Biol Pharmacol*. 2012;5:1. DOI:10.2174/1875044301205010001
5. Chang D, Sharma L, Cruz CSD. Chitotriosidase: a marker and modulator of lung disease. *Eur Respir Rev*. 2020;29:156. DOI:10.1183/16000617.0143-2019
6. Sharma L, Amick AK, Vasudevan S, et al. Regulation and role of chitotriosidase during lung infection with *Klebsiella pneumoniae*. *J Immunol*. 2018;201(2):615-26. DOI:10.4049/JIMMUNOL.1701782/-/DCSUPPLEMENTAL
7. Bennett D, Cameli P, Lanzarone N, et al. Chitotriosidase: a biomarker of activity and severity in patients with sarcoidosis. *Respir Res*. 2020;21(1):1-12. DOI:10.1186/s12931-019-1263-z
8. Mazur M, Zielińska A, Grzybowski M, et al. Chitinases and Chitinase-Like Proteins as Therapeutic Targets in Inflammatory Diseases, with a Special Focus on Inflammatory Bowel Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021;22(13):6966. DOI:10.3390/IJMS22136966
9. Cakir G, Gumus S, Ucar E, et al. Serum chitotriosidase activity in pulmonary tuberculosis: response to treatment and correlations with clinical parameters. *Ann Lab Med*. 2012;32(3):184-9. DOI:10.3343/ALM.2012.32.3.184
10. Kernan K, Carcillo J. Hyperferritinemia and inflammation. *Int Immunol*. 2017;29(9):401-9. DOI:10.1093/INTIMM/DXX031
11. Feld J, Tremblay D, Thibaud S, et al. Ferritin levels in patients with COVID-19: A poor predictor of mortality and hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Lab Hematol*. 2020;42(6):773-9. DOI:10.1111/IJLH.13309
12. Violi F, Cangemi R, Romiti GF, et al. Is Albumin Predictor of Mortality in COVID-19? *Antioxid Redox Signal*. 2021;35(2):139-42. DOI:10.1089/ARS.2020.8142

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.08.2022



Взаимосвязь сердечно-лодыжечного сосудистого индекса с маркерами тромбообразования у госпитализированных больных COVID-19

В.И. Подзолков, А.Е. Брагина[✉], А.И. Тарзиманова, Е.С. Огибенина, И.И. Шведов, А.А. Иванников, Н.К. Мегенеишвили, А.В. Сутулова

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

Аннотация

Цель. Целью исследования являлась оценка взаимосвязи сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI) с маркером прокоагулянтного состояния – D-димером у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

Материалы и методы. В данное одномоментное обсервационное исследование включались взрослые пациенты, госпитализированные в университетскую клинику с верифицированным диагнозом COVID-19. Проведено сравнение групп пациентов с нормальным и повышенным CAVI. Однофакторный и многофакторный регрессионные анализы использовались для оценки связи между факторами риска и повышением уровня D-димера, отношения шансов с 95% доверительными интервалами рассчитаны для установления силы связи. За уровень статистической значимости принято $p < 0,05$.

Результаты. В исследование включены 152 пациента: 64 (42,1%) мужчины и 88 (57,9%) женщин; средний возраст $59,10 \pm 12,74$ года. У 45 (29,6%) выявлен повышенный уровень CAVI (более 9,5). Пациенты с повышенным уровнем CAVI оказались старше, в этой группе отмечено значимо больше пациентов с коморбидными заболеваниями, выше индекс коморбидности Чарлсона и уровень D-димера. По результатам проведенного анализа возраст, индекс коморбидности и уровень CAVI выше 9,5 связаны с повышенным уровнем D-димера у пациентов с COVID-19. В многофакторном регрессионном анализе CAVI более 9,5 оказался достоверным предиктором повышения D-димера у пациентов с COVID-19 (отношение шансов 2,513, 95% доверительный интервал 1,050–6,012; $p = 0,038$).

Заключение. Впервые выявлена взаимосвязь маркера сосудистой жесткости – повышенного CAVI – с ростом уровня D-димера у больных COVID-19. Данная взаимосвязь может являться следствием эндотелиальной дисфункции и использоваться как дополнительный маркер коагулопатии, развивающейся в рамках коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.

Ключевые слова: COVID-19, сосудистая жесткость, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, CAVI, D-димер

Для цитирования: Подзолков В.И., Брагина А.Е., Тарзиманова А.И., Огибенина Е.С., Шведов И.И., Иванников А.А., Мегенеишвили Н.К., Сутулова А.В. Взаимосвязь сердечно-лодыжечного сосудистого индекса с маркерами тромбообразования у госпитализированных больных COVID-19. Терапевтический архив. 2023;95(7):548–553. DOI: 10.26442/00403660.2023.07.202292

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Association between cardio-ankle vascular index and markers of thrombosis in hospitalized patients COVID-19

Valery I. Podzolkov, Anna E. Bragina[✉], Aida I. Tarzimanova, Ekaterina S. Ogibenina, Ilya I. Shvedov, Alexander A. Ivannikov, Nino K. Megeneishvili, Angelina V. Sutulova

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

Abstract

Aim. To evaluate the relationship between the cardio-ankle vascular index (CAVI) and the marker of procoagulant state – D-dimer in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19).

Materials and methods. This cross-sectional study involved adult patients admitted to the University hospital with clinically diagnosed or laboratory-confirmed COVID-19. We compared groups of patients with normal and elevated CAVI. Univariate and multivariate logistic regression analyses were performed to assess the association between risk factors and elevated D-dimer levels; odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (95% CI) were calculated to determine the strength of association. A $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results. The study included 152 patients [64 (42.1%) men and 88 (57.9%) women], mean age 59.10 ± 12.74 years. 45 (29.6%) had elevated CAVI. Patients with elevated CAVI were older, had more comorbid diseases, a higher Charlson comorbidity index and D-dimer levels. Age, the comorbidity index, and CAVI above 9.5 were associated with elevated D-dimer levels in patients with COVID-19. In a multivariate logistic regression, CAVI above 9.5 was an independent predictor of increased D-dimer in patients with COVID-19 (OR 2.513, 95% CI 1.050–6.012; $p = 0.038$).

Conclusion. In this study, for the first time, the association between a vascular stiffness marker, elevated CAVI, and increased D-dimer levels in COVID-19 patients was shown. This relationship may be a consequence of endothelial dysfunction and can be used as an additional marker of coagulopathy developing as part of COVID-19.

Keywords: COVID-19, vascular stiffness, cardio-ankle vascular index, CAVI, D-dimer

For citation: Podzolkov VI, Bragina AE, Tarzimanova AI, Ogibenina ES, Shvedov II, Ivannikov AA, Megeneishvili NK, Sutulova AV. Association between cardio-ankle vascular index and markers of thrombosis in hospitalized patients COVID-19. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2023;95(7):548–553. DOI: 10.26442/00403660.2023.07.202292

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Брагина Анна Евгеньевна** – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. Тел.: +7(903)628-94-67; e-mail: anna.bragina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2699-1610

✉ **Anna E. Bragina.** E-mail: anna.bragina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2699-1610

Введение

Сохраняющаяся высокая заболеваемость COVID-19 не теряет свою актуальность, являясь вызовом для системы здравоохранения и отдельного практикующего врача. Летальность при COVID-19 у госпитализированных больных является значительной и составляет 9–17%, а в отделении реанимации и интенсивной терапии – до 37% [1]. Описаны предикторы неблагоприятного течения и прогноза COVID-19 [2]. Тяжесть течения заболевания определяется развитием таких осложнений, как цитокиновый шторм, острый респираторный дистресс-синдром, миокардит, тромбозы и тромбоэмболии [3]. В метаанализе A. Kollias и соавт. показано, что суммарная распространенность венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у госпитализированных больных COVID-19 составила около 30% [4]. Это подчеркивает необходимость дальнейшего поиска как предикторов, так и ранних маркеров гиперкоагуляционного состояния при инфекции SARS-CoV-2.

К патологическим механизмам развития осложнений COVID-19 относят выраженный иммунный и воспалительный ответ, эндотелиит и/или эндотелиальную дисфункцию, активацию комплемента и развитие гиперкоагуляции [5, 6]. Поражение сосудистой стенки с увеличением ее жесткости при COVID-19 продемонстрировано в ряде небольших исследований. Так, повышение каротидно-феморальной скорости пульсовой волны (кфСПВ) по сравнению с контрольной группой выявлено у молодых пациентов с COVID-19 [7], а также у больных COVID-19 пожилого возраста [8]. Помимо кфСПВ существуют другие способы измерения артериальной жесткости, одним из которых является вычисление сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (Cardio-Ankle Vascular Index – CAVI) [9]. Его преимуществом является меньшая зависимость от уровня артериального давления, а также квалификации специалиста, проводящего измерение [10]. В работе E. Aydın и соавт. [11] выявлен достоверно более высокий CAVI в группе с COVID-19 по сравнению с группой контроля, причем этот показатель оказался выше в группе тяжелого течения по сравнению с легким и среднетяжелым течением. Авторами высказано мнение о функциональном повышении CAVI в связи с эндотелиальной дисфункцией при COVID-19 [11].

Все эти данные позволяют говорить о нарастании жесткости сосудистой стенки в ходе коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.

Повреждение сосудистой стенки сопровождается дезинтеграцией эластина, накоплением компонентов деградации коллагена и незрелых коллагеновых волокон, что в итоге реализуется путем увеличения жесткости сосудистой стенки. Эти процессы хорошо известны при многих сердечно-сосудистых заболеваниях: артериальной гипертензии (АГ), сахарном диабете (СД), атеросклеротическом поражении сосудов [12]. Интерес представляет оценка артериальной жесткости у больных COVID-19, а также ее связь с развитием других проявлений поражения сосудов, в том числе дисфункции эндотелия. Патологическая гиперкоагуляция, приводящая к осложнениям коронавирусной болезни COVID-19, рассматривается в качестве одного из состояний, обусловленных эндотелиальной дисфункцией [5], поэтому представляет интерес изучение связи артериальной жесткости и патологической гиперкоагуляции при COVID-19.

Цель исследования – оценка взаимосвязи CAVI с маркером прокоагулянтного состояния – D-димером у госпитализированных пациентов с COVID-19.

Материалы и методы

В одномоментное обсервационное исследование включались взрослые пациенты (старше 18 лет), госпитализированные в Университетскую клиническую больницу №4 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) в 2021 и 2022 г., с лабораторно или клинически подтвержденным диагнозом COVID-19. Все больные дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); протокол №01-22 от 20.01.2022.

Критериями не включения являлись состояния, препятствующие точной оценке CAVI [13]: тяжелое течение COVID-19 на момент госпитализации; фибрилляция предсердий; заболевания артерий нижних конечностей с двусторонним снижением лодыжечно-плечевого индекса менее 0,9; тяжелая степень недостаточности аортального клапана.

Информация об авторах / Information about the authors

Подзолков Валерий Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-0758-5609

Тарзиманова Аида Ильгизовна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0001-9536-8307

Огибенина Екатерина Сергеевна – зав. отд.-нием Университетской клинической больницы №4. ORCID: 0000-0002-2129-818X

Шведов Илья Игоревич – аспирант каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0001-9722-6097

Иванников Александр Александрович – аспирант каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-9738-1801

Мегенеишвили Нино Кахабериевна – студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-6667-4257

Сутулова Ангелина Викторовна – студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0003-3321-0445

Valery I. Podzolkov. ORCID: 0000-0002-0758-5609

Aida I. Tarzimanova. ORCID: 0000-0001-9536-8307

Ekaterina S. Ogibenina. ORCID: 0000-0002-2129-818X

Ilya I. Shvedov. ORCID: 0000-0001-9722-6097

Alexander A. Ivannikov. ORCID: 0000-0002-9738-1801

Nino K. Megeneishvili. ORCID: 0000-0002-6667-4257

Angelina V. Sutulova. ORCID: 0000-0003-3321-0445

Пациентам проводились лабораторные и инструментальные обследования, а также лечение в соответствии с действовавшими на момент включения пациентов временными методическими рекомендациями Минздрава России [14]. Дополнительно проведена оценка артериальной жесткости с помощью измерения CAVI с использованием сфигмоманометра Vasera VS-1500N (Fukuda Denshi, Япония) по стандартной методике. Отдельно оценивался CAVI на правых и левых конечностях (R-CAVI и L-CAVI соответственно), результирующий CAVI вычислялся как максимальное из значений R-CAVI и L-CAVI.

Статистический анализ результатов проводился с использованием программного пакета SPSS 20.0 (IBM). Распределения оценивались по критерию Колмогорова–Смирнова. Количественные переменные представлены в виде средних значений и среднеквадратического отклонения либо в виде медианы и межквартильного интервала, качественные – в виде процентного соотношения. Для количественных переменных значимость различий между группами оценивали по *t*-критерию Стьюдента или критерию Манна–Уитни, для качественных – по критерию χ^2 . Однофакторный и многофакторный логистические регрессионные анализы использовались для оценки связи между факторами риска и повышением уровня D-димера. Для оценки силы связи рассчитаны отношения шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ). За уровень статистической значимости принято $p < 0,05$.

Результаты

Первоначально проанализированы данные 202 пациентов. В дальнейшем в соответствии с критериями исключены 50 пациентов (15 – не измерен CAVI, 11 – недостоверные результаты CAVI, 15 – лодыжечно-плечевой индекс $< 0,9$ на момент измерения CAVI, 5 – фибрилляция предсердий по данным электрокардиограммы на момент измерения, 1 – отсутствие ключевых данных в истории болезни, 3 – тяжелое течение COVID-19).

Всего в анализ включены 152 пациента: 64 (42,1%) мужчины и 88 (57,9%) женщины. Средний возраст составил $59,10 \pm 12,74$ года. Характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Наиболее распространенным сопутствующим заболеванием являлась АГ (63,8%). Помимо этого у пациентов с одинаковой частотой встречались СД (15,8%), хроническая болезнь почек – ХБП (15,8%) и анемия (15,5%). Несмотря на высокий процент пациентов с АГ, только у 22,7% больных зафиксировано повышение артериального давления на момент поступления, что может объясняться тем, что большинство пациентов с АГ (78,7%) получали антигипертензивную терапию до госпитализации.

Среди 152 пациентов, включенных в исследование, у 45 (29,6%) выявлен повышенный уровень CAVI (более 9,5). Из 119 пациентов, которым измерен уровень D-димера в крови, у 50 (42,0%) выявлено превышение верхней границы референсного диапазона. Большинство пациентов в исследовании имели 2-ю степень поражения легких на компьютерной томографии – КТ (59,9%), степень поражения легких КТ-1 выявлена у 29,6%, КТ-3 – у 10,5% пациентов. В соответствии с критериями исключения из исследования исключены пациенты с обширным поражением легких (КТ-4), также среди госпитализированных пациентов отсутствовали больные без поражения легких (КТ-0).

Из 152 пациентов, включенных в исследование, 151 пациент получал антикоагулянтную терапию низкомолекулярными гепаринами (99,3%). Медианная доза анти-

коагулянтов составила 8000 анти-Ха МЕ [8000; 12000]. Большинство (85,4%) пациентов получали промежуточные/терапевтические дозы антикоагулянтов.

В табл. 1 приведены результаты сравнения групп с нормальным и повышенным CAVI. Пациенты с повышенным уровнем CAVI оказались достоверно старше, в этой группе отмечено значимо больше пациентов с коморбидными заболеваниями, а именно АГ, перенесенным инфарктом миокарда (ИМ), острым нарушением мозгового кровообращения, онкологическими заболеваниями и ХБП, что выражалось также в достоверно более высоком значении индекса коморбидности Чарлсона. Также у данной группы пациентов оказался достоверно ниже уровень скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по CKD-EPI, достоверно выше уровень D-димера и больше частота повышения D-димера сверх референсных значений.

С целью дальнейшего изучения связи повышения уровня CAVI, а также других возможных факторов с прокоагулянтным статусом в виде повышенного уровня D-димера проведен однофакторный анализ, по результатам которого возраст (ОШ 1,038, 95% ДИ 1,006–1,071; $p = 0,020$), индекс коморбидности Чарлсона (ОШ 1,331, 95% ДИ 1,048–1,691; $p = 0,019$) и $CAVI \geq 9,5$ (ОШ 2,822, 95% ДИ 1,282–6,209; $p = 0,010$) значимо ассоциированы с повышенным уровнем D-димера у пациентов с COVID-19.

Ранее несколько работ показали линейную зависимость CAVI от возраста [9, 10, 15]. Учитывая сильную корреляцию CAVI и возраста (коэффициент корреляции Пирсона $r = 0,685$; $p = 0,000$), а также CAVI и индекса коморбидности Чарлсона (коэффициент корреляции Спирмена $r = 0,645$; $p = 0,000$), возраст и индекс коморбидности Чарлсона не включались в многофакторную модель вместе с CAVI. Результаты многофакторной логистической регрессии в отношении повышения уровня D-димера приведены в табл. 2.

В результате $CAVI \geq 9,5$ оказался достоверным предиктором повышения D-димера у пациентов с COVID-19 независимо от пола, уровня С-реактивного белка (СРБ), нейтрофилов и наличия АГ или ИМ в анамнезе (ОШ 2,513, 95% ДИ 1,050–6,012; $p = 0,038$).

Обсуждение

Артериальная жесткость является показателем состояния сосудистой стенки, а также интегральным показателем сердечно-сосудистого риска [9]. В ряде исследований показана связь эндотелиальной дисфункции с артериальной жесткостью [16, 17]. «Золотым стандартом» оценки артериальной жесткости является измерение кфСПВ [9]. Вычисление CAVI с помощью устройства VaSera является еще одним методом неинвазивного измерения артериальной жесткости. В нашей работе, опираясь на результаты крупнейшего на настоящий момент исследования предиктивной способности CAVI в отношении неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов CAVI-J [18], мы использовали уровень CAVI, равный 9,5, как точку отсечения для разделения пациентов на группы с нормальным и повышенным CAVI.

В нашем исследовании произведена оценка CAVI у больных COVID-19, а также исследована связь CAVI с таким показателем прокоагулянтного состояния, как D-димер. По результатам проведенного анализа пациенты с COVID-19 и $CAVI \geq 9,5$ оказались старше и имели большее количество сердечно-сосудистых заболеваний, таких как АГ, ИМ, инсульт в анамнезе, а также чаще страдали онкологическими заболеваниями и ХБП, что выражалось в более высоком значении индекса коморбидности Чарлсона в данной группе. Данные результаты согласуются с прове-

Таблица 1. Характеристики обследованной когорты пациентов и сравнение групп CAVI<9,5 и CAVI≥9,5**Table 1. Characteristics of the examined patient cohort and comparison of CAVI<9.5 and CAVI≥9.5 groups**

	Общая когорта (n=152)	CAVI<9,5 (n ₁ =107)	CAVI≥9,5 (n ₂ =45)	p
Возраст, лет	59,10±12,74	54,81±11,59	69,29±9,07	0,000
Пол, мужчины/женщины, абс. (%)	64 (42,1)/88 (57,9)	48 (44,9)/59 (55,1)	16 (35,6)/29 (64,4)	0,289
Койко-день, дни	12,00 [9,00; 14,75]	11,00 [9,00; 14,00]	13,00 [9,00; 15,50]	0,191
АГ, абс. (%)	97 (63,8)	59 (55,1)	38 (84,4)	0,001
СД 2-го типа, абс. (%)	24 (15,8)	16 (15,0)	8 (17,8%)	0,663
ИМ в анамнезе, абс. (%)	11 (7,2)	4 (3,7)	7 (15,6)	0,010
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, абс. (%)	3 (2,0)	1 (0,9)	2 (4,4)	0,156
Онкологические заболевания в анамнезе, абс. (%)	2 (2,9)	0 (0,0)	2 (8,3)	0,047
ХБП, абс. (%)	24 (15,8)	12 (11,2)	12 (26,7)	0,017
ИМТ, кг/м ²	28,59 [25,90; 34,83]	28,60 [25,88; 32,39]	28,58 [26,07; 31,39]	0,741
Индекс коморбидности Чарлсон, баллы	2,00 [1,00; 3,00]	1,00 [0,00; 2,00]	3,00 [2,00; 4,00]	0,000
САД, мм рт. ст.	121,00 [120,00; 130,00]	120,00 [116,25; 130,00]	125,00 [120,00; 135,00]	0,058
ЧСС, уд/мин	80,00 [75,00; 89,00]	82,00 [75,00; 90,75]	80,00 [73,00; 85,00]	0,115
SpO ₂ , %	94,00 [93,00; 96,00]	94,00 [93,00; 96,00]	94,00 [92,00; 96,00]	0,335
Нейтрофилы, ×10 ⁹ /л	4,20 [2,82; 7,35]	4,10 [2,83; 7,51]	4,23 [2,66; 7,10]	0,753
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	171,00 [136,50; 226,50]	175,50 [137,50; 227,75]	165,00 [135,50; 225,50]	0,514
СОЭ, мм/ч	28,00 [24,00; 33,00]	28,00 [23,75; 33,00]	30,00 [23,50; 37,00]	0,498
СРБ, мг/л	20,000 [7,78; 46,33]	19,80 [7,00; 50,57]	24,50 [9,78; 45,45]	0,483
Анемия, абс. (%)	16 (15,5)	9 (12,3)	7 (23,3)	0,161
D-димер, мг/л	0,42 [0,29; 0,80]	0,38 [0,26; 0,78]	0,59 [0,39; 0,80]	0,008
СКФ (CKD-EPI), мл/мин/1,73 м ²	72,62±16,45	75,13±16,46	66,64±14,98	0,003

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, SpO₂ – насыщение гемоглобина кислородом.

денными ранее оценками CAVI в общей популяции. Так, в ряде исследований показана связь повышения CAVI с возрастом [10, 15], а также наличием сердечно-сосудистых заболеваний [15, 19].

Помимо этого у пациентов с COVID-19 и CAVI≥9,5 выявлен повышенный уровень D-димера. По результатам нашего исследования возраст и уровень CAVI≥9,5 оказались значимо ассоциированы с повышенным уровнем D-димера. Аналогичные результаты связи CAVI с D-димером у больных COVID-19 в литературе отсутствуют. Тем не менее связь CAVI с уровнем D-димера продемонстрирована в работах, проведенных до пандемии COVID-19. Так, в исследовании А. Аукан и соавт. CAVI значимо выше у пациентов с ВТЭ по сравнению с группой контроля, а также оказался независимым предиктором развития ВТЭ [20], а в исследовании S. Hayashi выявлена достоверная корреляционная связь CAVI с концентрацией D-димера у пожилых пациентов с атеросклеротическим поражением сосудистой стенки [21]. И, наконец, в рамках фрагмента отечественного исследования ЭССЕ-РФ показана связь CAVI и кфСПВ с уровнем D-димера [22].

D-димер как продукт деградации фибрина повышается не только при венозных тромбозах крупных сосудов, но и вследствие микротромбоза мелких сосудов и капилляров. Показано, что COVID-19 вызывает повре-

Таблица 2. Результаты многофакторной логистической регрессии в отношении повышения уровня D-димера**Table 2. Multi-factor logistic regression results for D-dimer level rise**

	ОШ	95% ДИ	p
Мужской пол	1,589	0,690–3,659	0,276
АГ	1,832	0,692–4,852	0,223
ИМ в анамнезе	1,046	0,235–4,666	0,953
Уровень нейтрофилов крови	1,008	0,890–1,141	0,906
СРБ	1,007	0,997–1,016	0,175
СКФ (CKD-EPI)	0,991	0,964–1,019	0,529
Повышенный CAVI (выше 9,5)	2,513	1,050–6,012	0,038

ние эндотелия легких и тромбоз микрососудистого русла с образованием фибриновых тромбов, что в свою очередь приводит к повышению уровня D-димера [6]. Также P. Demelo-Rodríguez и соавт. установили, что у большинства пациентов с COVID-19 с повышением D-димера более 1000 нг/мл отсутствовал тромбоз глубоких вен [23], что позволило высказать предположение о связи повышения уровня D-димера с эндотелиальной дисфункцией.

Учитывая данные о корреляции уровня СРБ как маркера воспалительного процесса с уровнем D-димера у пациентов с COVID-19 [24], проведен многофакторный анализ для исключения влияния воспалительного процесса на связь CAVI и уровня D-димера. В результате уровень CAVI $\geq 9,5$ в 2,51 раза повышал шансы наличия уровня D-димера выше референсных значений независимо от пола, уровня СРБ, нейтрофилов крови, а также АГ или ИМ в анамнезе, что может быть использовано в качестве дополнительного предиктора гиперкоагуляционного состояния и тромбозомобилических событий.

Следует подчеркнуть, что в нашем исследовании у пациентов, несмотря на повышение D-димера, отсутствовали подтвержденные тромботические осложнения. Это может объясняться, с одной стороны, приведенными данными о частом развитии микротромбоза мелких сосудов и капилляров у пациентов с COVID-19, который не выявляется современными рутинными методами диагностики, а с другой – использованием антикоагулянтов в лечении пациентов, включенных в исследование, в соответствии со стандартом ведения пациентов с COVID-19 Минздрава России [14].

Ограничения исследования

Ограничениями исследования являлись одноцентровый характер, отсутствие части данных в медицинской документации и невозможность измерения артериальной жесткости в палате у постели больного, а также в отделении реанимации и интенсивной терапии в связи с соблюдением методики измерения CAVI [25]. Таким образом популяция исследуемых пациентов ограничивалась группой госпитализированных пациентов с COVID-19 средней тяжести.

Заключение

Впервые выявлена взаимосвязь маркера сосудистой жесткости – повышенного CAVI – с ростом уровня D-димера у больных COVID-19. Данная взаимосвязь может являться следствием эндотелиальной дисфункции и использоваться как дополнительный маркер коагулопатии, развивающейся в рамках коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. С учетом имеющихся ограничений полученные данные требуют уточнения в более крупных исследованиях.

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 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); протокол №01-22 от 20.01.2022. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Protocol 01-22, 20.01.2022. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
ВТЭ – венозная тромбозомболия
ДИ – доверительный интервал
ИМ – инфаркт миокарда
КТ – компьютерная томография
кФСРВ – каротидно-феморальная скорость пульсовой волны
ОШ – отношение шансов

СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СРБ – С-реактивный белок
ХБП – хроническая болезнь почек
CAVI (Cardio-Ankle Vascular Index) – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Alimohamadi Y, Tola HH, Abbasi-Ghahramanloo A, et al. Case fatality rate of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Prev Med Hyg.* 2021;62(2):E311-20. DOI:10.15167/2421-4248/jpmh2021.62.2.1627
2. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Брагина А.Е., и др. Поражение сердечно-сосудистой системы у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Часть 1: предикторы развития неблагоприятного прогноза. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2021;17(6):825-30 [Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Bragina AE, et al. Damage to the Cardiovascular System in Patients with SARS-CoV-2 Coronavirus Infection. Part 1: Predictors of the Development of an Unfavorable Prognosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2021;17(6):825-30 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-11-03
3. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020;130(5):2620-9. DOI:10.1172/JCI137244
4. Kollias A, Kyriakoulis KG, Lagou S, et al. Venous thromboembolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Vasc Med (UK).* 2021;26(4):415-25. DOI:10.1177/1358863X21995566
5. Mizurini DM, Hottz ED, Bozza PT, Monteiro RQ. Fundamentals in Covid-19-Associated Thrombosis: Molecular and Cellular Aspects. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8. DOI:10.3389/fcvm.2021.785738
6. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *New Eng J Med.* 2020;383(2):120-8. DOI:10.1056/nejmoa2015432

7. Ratchford SM, Stickford JL, Province VM, et al. Vascular alterations among young adults with SARS-CoV-2. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2021;320(1):H404-10. DOI:10.1152/AJPHEART.00897.2020
8. Schnaubelt S, Oppenauer J, Tihanyi D, et al. Arterial stiffness in acute COVID-19 and potential associations with clinical outcome. *J Intern Med*. 2021;290(2):437-43. DOI:10.1111/joim.13275
9. Vasyuk YA, Ivanova SV, Shkolnik EL, et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovasc Ther Prev*. 2016;15(2):4-19. DOI:10.15829/1728-8800-2016-2-4-19
10. Saiki A, Sato Y, Watanabe R, et al. The role of a novel arterial stiffness parameter, cardio-ankle vascular index (CAVI), as a surrogate marker for cardiovascular diseases. *J Atheroscler Thromb*. 2016;23(2):155-68. DOI:10.5551/jat.32797
11. Aydın E, Kant A, Yilmaz G. Evaluation of the cardio-ankle vascular index in COVID-19 patients. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2022;68(1):73-6. DOI:10.1590/1806-9282.20210781
12. Palombo C, Kozakova M. Arterial stiffness, atherosclerosis and cardiovascular risk: Pathophysiologic mechanisms and emerging clinical indications. *Vasc Pharmacol*. 2016;77:1-7. DOI:10.1016/j.vph.2015.11.083
13. Gohbara M, Iwahashi N, Sano Y, et al. Clinical Impact of the Cardio-Ankle Vascular Index for Predicting Cardiovascular Events After Acute Coronary Syndrome. *Circ J*. 2016;80(6):1420-6. DOI:10.1253/circj.CJ-15-1257
14. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 12 (12.09.2022)», утв. Минздравом России 2021. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/BMP_COVID-19_V12.pdf. Ссылка активна на 27.11.2022 [Vremennyye metodicheskie rekomendatsii "Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Versiia 12 (12.09.2021)", utv. Minzdravom Rossii. 2021. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/BMP_COVID-19_V12.pdf. Accessed: 27.11.2022 (in Russian)].
15. Namekata T, Suzuki K, Ishizuka N, Shirai K. Establishing baseline criteria of cardio-ankle vascular index as a new indicator of arteriosclerosis: A cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Dis*. 2011;11. DOI:10.1186/1471-2261-11-51
16. McEniery CM, Wallace S, MacKenzie IS, et al. Endothelial function is associated with pulse pressure, pulse wave velocity, and augmentation index in healthy humans. *Hypertension*. 2006;48(4):602-8. DOI:10.1161/01.HYP.0000239206.64270.5f
17. Wilkinson IB, Qasem A, McEniery CM, et al. Nitric Oxide Regulates Local Arterial Distensibility In Vivo. *Circulation*. 2002;105(2):213-7. DOI:10.1161/hc0202.101970
18. Miyoshi T, Ito H, Shirai K, et al. Predictive value of the cardio-ankle vascular index for cardiovascular events in patients at cardiovascular risk. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(16). DOI:10.1161/JAHA.120.020103
19. Matsushita K, Ding N, Kim ED, et al. Cardio-ankle vascular index and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis of prospective and cross-sectional studies. *J Clin Hypertens*. 2019;21(1):16-24. DOI:10.1111/jch.13425
20. Aykan AÇ, Hatem E, Kalaycıoğlu E, et al. Assessment of arterial stiffness in patients with venous thromboembolism: Separate or continuous circuits? *Phlebology*. 2017;32(5):316-21. DOI:10.1177/0268355516652033
21. Hayashi S. Significance of plasma D-dimer in relation to the severity of atherosclerosis among patients evaluated by non-invasive indices of cardio-ankle vascular index and carotid intima-media thickness. *Int J Hematol*. 2010;92(1):76-82. DOI:10.1007/s12185-010-0622-9
22. Заирова А.Р., Рогоза А.Н., Добровольский А.Б. Артериальная жесткость и «сосудистое старение» во взаимосвязи с коагулогическими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, показателями липидного и углеводного обмена в популяции взрослого населения Томска по данным исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиологический вестник*. 2018;13(1):5 [Zairova AR, Rogoz AN, Dobrovolsky AB, et al. Arterial stiffness and vascular aging in relation to coagulological CVD risk factors, parameters of lipid and carbohydrate metabolism in adult population of Tomsk in the framework of the project ESSE-RF. *Kardiologicheskii vestnik*. 2018;13(1):5 (in Russian)]. DOI:10.17116/cardiobulletin20181315-15
23. Demelo-Rodríguez P, Cervilla-Muñoz E, Ordieres-Ortega L, et al. Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels. *Thromb Res*. 2020;19:23-6. DOI:10.1016/j.thromres.2020.05.018
24. Hasan HA, Almubarak N, Jeber MA. The Relationship Between ESR and C-Reactive Protein With Variable Level of D-Dimer in Covid-19. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*. 2021;74(12):3172-8. DOI:10.36740/wlek202112109
25. Бухтияров И.В., Измеров Н.Ф., Кузьмина Л.П., и др. Метод объемной сфигмографии в медицине труда. Методические рекомендации. М.: Научно-исследовательский институт медицины труда, 2015 [Bukhtiarov IV, Izmerov NF, Kuz'mina LP, et al. Metod ob'iemnoi sfigmografii v meditsine truda. Metodicheskie rekomendatsii. Moscow: Nauchno-issledovatel'skii institut meditsiny truda, 2015 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.11.2022



OMNIDOCTOR.RU

Приверженность лечению пациентов с заболеваниями системы крови с тревожными и депрессивными расстройствами

Д.Э. Выборных^{✉1}, Т.Н. Моисеева¹, Э.Г. Гемджян¹, Т.В. Гапонова¹, Л.В. Есина^{1,2}, Э.И. Кольгаева¹, Д.В. Новикова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия;

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

Аннотация

Цель. Выявить особенности влияния тревожных и депрессивных расстройств (ТАР) на приверженность лечению (ПЛ) и результаты лечения больных заболеваниями системы крови.

Материалы и методы. В исследование включены 117 больных: 51 мужчина и 66 женщин, в возрасте 19–67 лет (медиана 33 года), с диагнозами: лимфома Ходжкина (ЛХ; n=88), острый лимфобластный лейкоз (n=16) и апластическая анемия (n=13). Критерием включения являлось наличие стажа заболевания не менее 4 мес и прохождение больными протокола амбулаторного лечения. Пациенты обследованы клинико-психопатологическим методом с использованием следующих методик: краткая психиатрическая оценочная шкала, шкала тревоги и депрессии Бека, стандартизированное многофакторное исследование личности, тип отношения к болезни и количественная оценка ПЛ. **Результаты.** ТАР выявлялись у 36 (40,9%) больных ЛХ, у 8 (50%) пациентов с острым лимфобластным лейкозом, у 3 (23,1%) больных с апластической анемией. Средняя ПЛ обнаруживалась у 2/3 больных, низкая и высокая – у остальных 1/3. ПЛ значимо отрицательно коррелирует с депрессией в целом, особенно с такими ее характеристиками, как пессимизм и нарушение социальных связей, а также с тревожным, меланхолическим и дисфорическим типами отношения к болезни. ПЛ значимо положительно коррелирует со зрелым (>45 лет) возрастом и такими типами отношения к болезни, как анозогнозический, ипохондрический и эгоцентрический (истерический). При средней и низкой ПЛ риск неблагоприятных событий выживаемости без прогрессии увеличивается в среднем в 1,7 раза.

Заключение. ТАР способствуют снижению ПЛ и ухудшению результатов лечения больных заболеваниями системы крови. Выявление и коррекцию психического состояния больных следует проводить совместными усилиями врачей-гематологов и специалистов в области психического здоровья.

Ключевые слова: тревога, депрессия, приверженность лечению, заболевания системы крови

Для цитирования: Выборных Д.Э., Моисеева Т.Н., Гемджян Э.Г., Гапонова Т.В., Есина Л.В., Кольгаева Э.И., Новикова Д.В. Приверженность лечению пациентов с заболеваниями системы крови с тревожными и депрессивными расстройствами. Терапевтический архив. 2023;95(7):554–559. DOI: 10.26442/00403660.2023.07.202291

© ООО «КОНСУЛЬТИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Adherence to treatment of hematological malignancies patients with anxiety and depression

Dmitry E. Vybornykh^{✉1}, Tatiana N. Moiseeva¹, Eduard G. Gemdzian¹, Tatiana V. Gaponova¹, Liubov V. Esina^{1,2}, Elmira I. Kolgaeva¹, Daria V. Novikova¹

¹National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia;

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

Abstract

Aim. To establish the features of the influence of anxiety and depressive disorders on treatment adherence, as well as to clarify the factors associated with it in hematologic malignancies patients.

Materials and methods. The study included 117 patients: 51 men and 66 women, aged 19 to 67 years, with Hodgkin's lymphoma – 88, acute lymphoblastic leukemia – 16 and aplastic anemia – 13 patients. Patients were examined by psychiatrist using the Brief Psychiatric Rating Scale, as well as some psychometric methods.

Results. Anxiety-depressive spectrum disorders were detected in 36 (40.9%) patients with Hodgkin's lymphoma and 8 (50%) with acute lymphoblastic leukemia, in the aplastic anemia group there were three (23.1%) of such patients. It was found that the average adherence to treatment was in 2/3 of patients, low and high – in the remaining 1/3 of patients. With medium and low adherence to treatment, the risk of adverse events increases by an average of 1.7 times. The adherence to treatment it is significantly higher in patients older than 45 years. Signs of depression that negatively correlated with adherence to treatment were pessimism and disruption of social ties. Adherence to treatment significantly positively correlates with the following types of attitudes towards the disease: anosognosic, hypochondriac and egocentric, and significantly negatively correlates with the following types of attitudes towards the disease: anxious, melancholic and dysphoric.

Conclusion. Anxiety/depressive disorders contribute to reduced adherence of hematologic malignancies patients to treatment. Their correction and increased adherence should be carried out jointly by hematologists and mental health professionals.

Keywords: anxiety, depression, adherence to treatment, diseases of the blood system

For citation: Vybornykh DE, Moiseeva TN, Gemdzian EG, Gaponova TV, Esina LV, Kolgaeva EI, Novikova DV. Adherence to treatment of hematological malignancies patients with anxiety and depression. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(7):554–559.

DOI: 10.26442/00403660.2023.07.202291

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Выборных Дмитрий Эдуардович** – д-р мед. наук, зав. лаб. по изучению психических и неврологических расстройств при заболеваниях системы крови ФГБУ «НМИЦ гематологии». E-mail: dvyb@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7506-4947

✉ **Dmitry E. Vybornykh.** E-mail: dvyb@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7506-4947

Моисеева Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, зав. консультативным гематологическим отделением с дневным стационаром по проведению интенсивной высокодозной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0001-9591-8508

Tatiana N. Moiseeva. ORCID: 0000-0001-9591-8508

Введение

Исследования, посвященные изучению факторов, влияющих на приверженность лечению (ПЛ) больных заболеваниями системы крови (ЗСК), немногочисленны. В одной из ранних работ сообщалось, что неблагоприятными факторами для ПЛ больных ЗСК является отсутствие поддержки со стороны семьи, а также низкий уровень общего образования пациента [1]. В другом исследовании (в которое вошли 211 пациентов с ЗСК) устанавливалась связь тревожных и депрессивных расстройств (ТДР) с отсутствием поддержки в семье и наличием сопутствующих заболеваний [2]. Еще в одном исследовании выявлено снижение качества жизни больных ЗСК при развитии у них депрессивных расстройств [3]. Ряд авторов сообщали о значимом влиянии ТДР на взаимодействие больных ЗСК с медицинским персоналом [4, 5].

Роль ТДР больных ЗСК в их ПЛ исследована мало, поэтому настоящее исследование представляется актуальным и своевременным.

Цель исследования – оценить ПЛ больных ЗСК с ТДР, выявить факторы ТДР, влияющие на ПЛ, оценить влияние ТДР на результаты лечения больных ЗСК.

Материалы и методы

В ФГБУ «НМИЦ гематологии» (Москва; генеральный директор – доктор медицинских наук Е.Н. Паровичникова) за период с 01.10.2020 по 31.05.2021 проведено исследование по изучению влияния ТДР на ПЛ больных ЗСК. В исследование включены 117 больных: 51 мужчина и 66 женщин в возрасте от 19 до 67 лет (медиана возраста – 33 года) со следующими ЗСК: лимфома Ходжкина (ЛХ) – 88 больных, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – 16 и апластическая анемия (АА) – 13 больных. Выбор диагноза ЛХ в качестве основной нозологии исследования обусловлен тем, что в мировой литературе имеются сообщения, касающиеся вопросов сотрудничества пациентов с ЛХ с врачом [6, 7], и возникает возможность сравнивать наши результаты с этой информацией. Группы больных с диагнозами ОЛЛ и АА включены в исследование для оценки связи ПЛ с видом ЗСК. Критериями включения пациентов в исследование являлись наличие стажа заболевания не менее 4 мес и

прохождение больными протокола амбулаторного лечения. Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом, информированное согласие пациентов на включение в исследование получено, все диагнозы верифицированы. Пациенты обследованы врачом-психиатром ФГБУ «НМИЦ гематологии» (одним из авторов статьи) клинико-психопатологическим методом с использованием Краткой психиатрической оценочной шкалы (КПОШ). Также использовались следующие валидизированные психометрические методики: шкала тревоги Бека, шкала депрессии Бека (ШДБ), стандартизированный многофакторное исследование личности, методика «Тип отношения к болезни» и количественная оценка ПЛ (КОП-25).

Статистический анализ включал подтверждение нормальности распределений (критерий Колмогорова–Смирнова), проверку однородности сравниваемых групп (двусторонний *t*-тест для независимых выборок), корреляционный анализ (коэффициент корреляции Спирмена, *R_s*), многофакторный анализ и анализ выживаемости. Анализ данных проводился с использованием программы Statistica 10.0. Результаты считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Основные характеристики пациентов ($n=117$), включенных в исследование, приведены в **табл. 1**.

При клинико-психопатологическом обследовании расстройства тревожно-депрессивного спектра выявлены у 36 (40,9%) больных ЛХ и у 8 (50%) ОЛЛ, в группе АА – 3 (23,1%).

Виды ТДР, выявленные у исследованных больных ($n=117$), представлены в **табл. 2**.

ТДР, как в целом, так и сопряженные с эндогенной психической патологией, наблюдались по большей части при ЛХ и ОЛЛ, в то время как при АА наблюдались относительно простые нарушения. В связи с этим можно высказать предположение, что такое распределение психопатологических расстройств может быть связано с более частым проявлением эндогенной патологии именно среди пациентов с ЛХ и ОЛЛ, о чем говорят и исследования ряда авторов [8–10].

Информация об авторах / Information about the authors

Гемджян Эдуард Георгиевич – биостатистик лаб. по изучению психических и неврологических расстройств при заболеваниях системы крови ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0002-8357-977X

Гапонова Татьяна Владимировна – канд. мед. наук, первый зам. ген. дир. ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0002-9684-5045

Есина Любовь Викторовна – мед. психолог лаб. по изучению психических и неврологических расстройств при заболеваниях системы крови ФГБУ «НМИЦ гематологии», ассистент каф. педагогики и медицинской психологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-7253-5694

Кольгаева Эльмира Ильгаровна – врач-гематолог отделения химиотерапии гемобластозов и трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0002-1491-620X

Новикова Дарья Владимировна – врач-гематолог консультативного гематологического отделения с дневным стационаром по проведению интенсивной высокодозной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0002-2080-4327

Eduard G. Gemdzian. ORCID: 0000-0002-8357-977X

Tatiana V. Gaponova. ORCID: 0000-0002-9684-5045

Liubov V. Esina. ORCID: 0000-0001-7253-5694

Elmira I. Kolgaeva. ORCID: 0000-0002-1491-620X

Daria V. Novikova. ORCID: 0000-0002-2080-4327

Таблица 1. Общая характеристика больных
Table 1. General characteristics of patients

Показатель	Абс. (%)
Возраст, лет	
Медиана	33
Диапазон	19–67
Пол	
Мужчин	51 (44)
Женщин	66 (56)
Семейное положение	
В браке	85 (73,5)
Не в браке	32 (26,5)
Образование	
Высшее	39 (33,3)
Без высшего	78 (66,7)
Занятость	
Работающие	70 (59,8)
Неработающие	47 (40,2)
Диагнозы	
ЛХ	88 (75,2)
ОЛЛ	16 (13,7)
АА	13 (11,1)

Таблица 2. ТДР у изученных больных
Table 2. Anxiety and depressive disorders in studied patients

Тревожное/ депрессивное расстройство	ЛХ, абс. (%)	ОЛЛ, n	АА, n
Тревожно-фобическое расстройство	3 (3,4)	1	1
Генерализованное тревожное расстройство	3 (3,4)	1	0
Специфические фобии	2 (2,3)	1	0
Паническое расстройство	3 (3,4)	1	1
Тревожно-коэнестезиопатический синдром	2 (2,3)	0	0
Тревожно-ипохондрическая депрессия	17 (19,3)	3	1
Биполярное аффективное расстройство (2-го типа)	1 (1,1)	1	0
Дистимия	2 (2,3)	0	0
Смешанные аффективные эпизоды	3 (3,4)	0	0
Всего	36 (40,9)	8 (50%)	3 (23,1%)

По данным Краткой психиатрической оценочной шкалы у больных ЛХ в отличие от больных ОЛЛ и АА депрессивные расстройства более выражены и у 1/2 изученных больных наблюдается (независимо от диагноза) аффективная уплощенность.

При анализе ПЛ выявлено, что средняя (51–75% по опроснику КОП-25) ПЛ имела у 2/3 больных, низкая (<51%) и высокая (>75%) – примерно поровну у остальной 1/3 больных. Значимой связи между ПЛ и видом ЗСК не выявлено.

Степень ПЛ у больных заболеваниями крови ассоциирована с возрастом: у пациентов старше 45 лет она значимо выше (рис. 1).

При развитии у больных ЗСК депрессии на фоне коморбидной тревоги [11] наблюдается тенденция к снижению ПЛ, которая начиная с выраженной степени депрессии (по ШДБ) становится статистически значимой ($R_s = -0,25$; $p = 0,04$); рис. 2.

По результатам многофакторного анализа признаков депрессии по ШДБ выявлены два статистически значимых независимых признака депрессии, отрицательно коррелирующих с ПЛ: пессимизм и нарушение социальных связей (рис. 3, а, б).

Исследование связи ПЛ с различными типами отношения к болезни по методике «Тип отношения к болезни» показало, что ПЛ положительно коррелирует со следующими типами отношения к болезни: анозогнозическим, ипохондрическим и эгоцентрическим (истерическим) и отрицательно коррелирует с тревожным, меланхолическим и дисфорическим.

ПЛ способствует не только готовность больного к сотрудничеству [12], но и выраженная обеспокоенность своим состоянием, ассоциированным с высокими (свыше

70 баллов) значениями по шкале ипохондрии опросника стандартизированного многофакторного исследования личности, а также тревожно-мнительными чертами характера [значения по шкале тревожности (психастении) выше 65 баллов той же методики ($R_s = 0,5$; 95% доверительный интервал – ДИ 0,3–0,7)]. Наибольшая приверженность медицинскому сопровождению выявляется у больных с выраженной тревогой. У больных с высшим образованием ПЛ сравнительно выше (различие не достигает статистической значимости).

Для оценки связи степени ПЛ с результатами лечения сравнили выживаемость без прогрессии для больных с высокой ($\geq 76\%$ по методике КОП-25) степенью ПЛ ($n = 21$) и со средней/низкой степенью ($n = 96$). При средней и низкой ПЛ риск неблагоприятных событий (скорректированный на возраст) увеличивается в среднем в 1,7 раза ($p = 0,04$); рис. 4.

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что ТДР у пациентов с ЗСК составляют 40,2%. Такая распространенность изученных расстройств соответствует данным литературы (от 6,7 до 54%) [13]. У больных ЛХ в отличие от больных ОЛЛ и АА выявляются более выраженные депрессивные расстройства. У 59 (50,4%) больных независимо от диагноза наблюдаются тревога и снижение установки на сотрудничество.

Выполнение критерия включения, предусматривающего стаж заболевания не менее 4 мес, позволило оценить вероятность манифестации изучаемых расстройств у больных с различными ЗСК в период, когда по критериям DSM-IV у пациентов купируется острое стрессовое расстройство [14] и значительная часть больных принимают

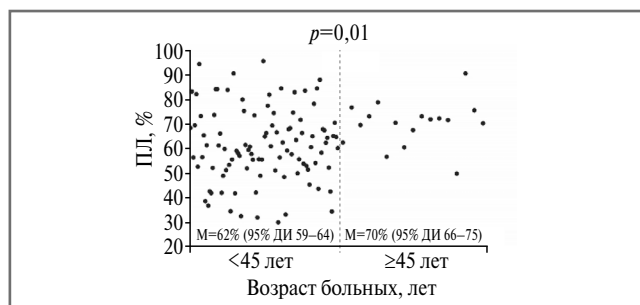


Рис. 1. Степень ПЛ у больных ЗСК старших возрастных групп (>45 лет) значительно выше.

Fig. 1. The degree of adherence to treatment in hematologic malignancies patients of older age groups (>45 years) is significantly higher.

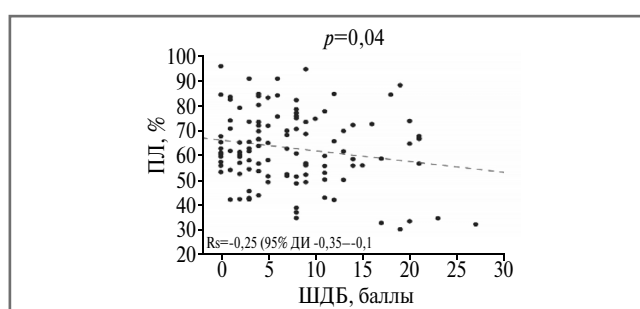


Рис. 2. Отрицательная корреляция ПЛ и выраженной депрессии (по ШДБ).

Fig. 2. Negative correlation between treatment adherence and severe depression (according to Beck Depression Inventory – BDI).

свой статус пациентов [15]. Пациенты сообщали, что не всегда соблюдают рекомендации врачей, но практически всегда посещают лечащего врача. Такие сведения подтверждаются и другими авторами. Так, А. Ng и соавт. (2008 г.) отмечают, что по сравнению со своими братьями и сестрами, не болеющими ЛХ, пациенты чаще обращаются за медицинской помощью [6].

В нашей выборке преобладали лица без высшего образования (66,7%), значительная часть – неработающие (40,2%), а также не состоящие в браке (26,5%), что создавало известную почву, в частности, для развития ТДР. В свою очередь исследование D. Cella и соавт. (1991 г.) показало, что более низкий образовательный уровень и более низкий годовой семейный доход у пациентов с ЛХ являются значимыми предикторами ухудшения качества жизни и более раннего наступления смерти. Авторы выдвинули предположение, что низкий образовательный уровень ассоциирован с отсутствием знаний о признаках заболевания, а также о программах ранней диагностики и возможностях терапии [16].

Наибольшая приверженность медицинскому сопровождению выявляется у больных с выраженной тревогой. В условиях, когда больной знает, что всегда может обратиться к врачу за советом, уровень тревоги снижается. Э.И. Кольгаева и соавт. (2021 г.) уточняют, что приверженность медицинскому сопровождению у женщин, страдающих ЗСК, значительно выше, чем у мужчин [17]. В литературе утверждается, что на ПЛ пациентов с ЗСК влияют тревога и беспокойство по поводу стойкости ремиссии. Авторы отмечают, что после успешного лечения обычно наблюда-

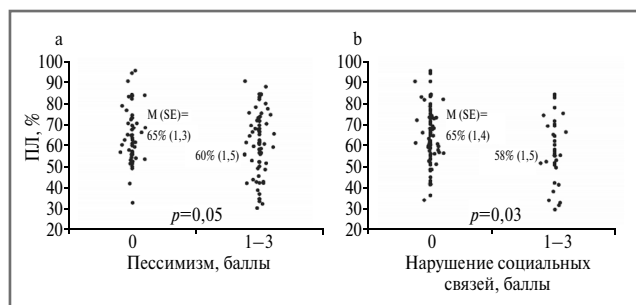


Рис. 3. ПЛ значительно ниже при наличии следующих признаков депрессии (по ШДБ):

a – пессимизм; b – нарушение социальных связей.

Fig. 3. Treatment adherence is significantly lower in the presence of the following signs of depression (according to BDI): a – pessimism; b – violation of social ties.

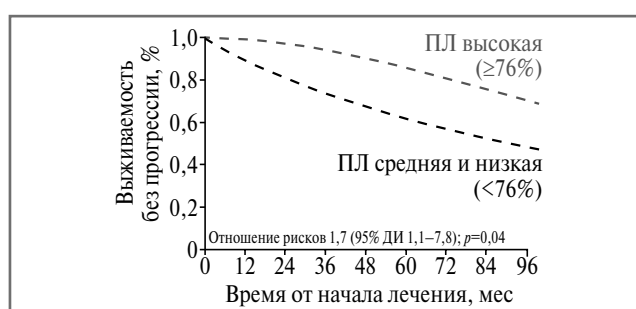


Рис. 4. Выживаемость без прогрессии при высокой и средней/низкой ПЛ.

Fig. 4. Progression-free survival with high and moderate/low adherence to treatment.

ются умеренные тревожные/депрессивные расстройства; тяжелая депрессия или тревога возникают у меньшинства пациентов, у которых ПЛ достигает 50%, что, видимо, отражает обнаруженную нами разнонаправленность тенденции в зависимости от преобладания тревоги либо депрессии в статусе больного [7, 18]. Кроме того, мы выяснили, что при средней и низкой ПЛ риск неблагоприятных событий (снижение выживаемости без прогрессии) увеличивается в среднем в 1,7 раза ($p=0,04$).

Мы обнаружили, что при развитии у пациентов с ЗСК депрессии на фоне предшествующей тревоги снижение ПЛ достигает статистической значимости, особенно при выраженности таких симптомов депрессии, как пессимизм и нарушение социальных связей.

Важным аспектом, связанным с приверженностью пациентов с ЗСК лечению, является тип отношения к болезни. Выявлено, что статистически значимая положительная корреляция с ПЛ наблюдается при анозогнозическом, ипохондрическом и эгоцентрическом (истерическом) типах отношения к болезни, в то время как отрицательная корреляция с ПЛ наблюдается при тревожном, меланхолическом и дисфорическом типах отношения к болезни. Наши данные частично противоречат результатам М. Тамарофф и соавт. (1992 г.), показавшим, что изученные ими пациенты с ЗСК – выборка состояла из больных ЛХ ($n=35$) и ОЛЛ ($n=15$), – плохо соблюдающие режим приема препаратов, обнаруживали а- или гипонозогнозическое представление о болезни, хуже осознавали свою уязвимость в отношении заболевания и имели более высокий уровень отрица-

ния [19]. Выявленные противоречия можно попытаться объяснить различными методическими подходами при проведении исследований.

Степень ПЛ у больных ЗСК ассоциирована с возрастом: у пациентов старше 45 лет она значимо выше. Сведения в литературе об изменении ПЛ с возрастом противоречивы – имеются данные как о повышении приверженности, так и ее снижении [20, 21].

Полученные нами данные согласуются с закономерностями, отмеченными в мировой литературе: ПЛ несколько выше у лиц с высшим образованием и у лиц со стойкими социальными связями. Связь между ПЛ и диагнозами изученных пациентов нами не обнаружена.

Выявление факторов, неблагоприятно влияющих на степень приверженности больных лечению, в том числе расстройств тревожно-депрессивного спектра, позволяет целенаправленно применять различные методы коррекции, направленные на повышение ПЛ больных ЗСК. Крайне важным является рациональный психотерапевтический подход врачей-гематологов, которым при обнаружении снижения приверженности пациента назначенному лечению следует терпеливо и благожелательно объяснять важность соблюдения назначений врача и посещения медицинского учреждения в контрольные сроки. В случае необходимости к налаживанию терапевтического контакта следует подключать психотерапевта, знакомого с проблемами нарушения ПЛ у больных.

Целью психотерапии является повышение ПЛ, оказывающейся недостаточной в результате отрицания значимости конкретного ЗСК, непонимания опасных последствий некомплаентного поведения. Коррекция подобных нарушений может быть проведена с использованием элементов когнитивно-поведенческой терапии.

В случаях же манифестации у пациентов с ЗСК клинически оформленных ТДР необходимо использовать психотерапию.

Заключение

ТДР способствуют снижению ПЛ и ухудшению результатов лечения больных ЗСК. Выявление и коррекцию психического состояния больных следует проводить со-

вместными усилиями врачей-гематологов и специалистов в области психического здоровья.

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 гематологии». Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

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

Список сокращений

АА – апластическая анемия

ДИ – доверительный интервал

ЗСК – заболевания системы крови

КОП-25 – методика «Количественная оценка приверженности лечению»

ЛХ – лимфома Ходжкина

ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз

ПЛ – приверженность лечению

ТДР – тревожные и депрессивные расстройства

ШДБ (BDI) – шкала депрессии Бека

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Honda K, Goodwin RD. Cancer and mental disorders in a national community sample: findings from the national comorbidity survey. *Psychother Psychosom.* 2004;73:235-42. DOI:10.1159/000077742
2. Abuelgasim KA, Ahmed GY, Alqahtani JA, et al. Depression and anxiety in patients with hematological malignancies, prevalence, and associated factors. *Saudi Med J.* 2016;37(8):877-81. DOI:10.15537/smj.2016.8.14597
3. Papathanasiou IV, Kelepouris K, Valari C, et al. Depression, anxiety and stress among patients with hematological malignancies and the association with quality of life: a cross-sectional study. *Med Pharm Rep.* 2020;93(1):62-8. DOI:10.15386/mpr-1502
4. Pamuk GE, Harmandar F, Ermantaş N, et al. EORTC QLQ-C30 assessment in Turkish patients with hematological malignancies: association with anxiety and depression. *Ann Hematol.* 2008;87(4):305-10. DOI:10.1007/s00277-008-0445-4
5. Seo HJ, Baek YG, Cho BS, et al. Anxiety and Depression of the Patients with Hematological Malignancies during Hospitalization for Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Psychiatry Investig.* 2019;16(10):751-8. DOI:10.30773/pi.2019.07.12
6. Ng AK, Li S, Recklitis C, et al. Health practice in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71(2):468-76. DOI:10.1016/j.ijrobp.2007.09.028
7. Parker PA, Banerjee SC, Matasar MJ, et al. Protocol for a cluster randomised trial of a communication skills intervention for physicians to facilitate survivorship transition in patients with lymphoma. *BMJ Open.* 2016;6(6):e011581. DOI:10.1136/bmjopen-2016-011581
8. Chamberlain FE, Walsh N, Falkowski J. Chemotherapy for Hodgkin's lymphoma in a patient receiving clozapine for treatment-resistant

- schizophrenia: use of the Mental Capacity Act 2005. *BJPsych Bull.* 2015;39(6):305-7. DOI:10.1192/pb.bp.114.048306
9. Greenberg DR, Khandwala YS, Lu Y, et al. Disease burden in offspring is associated with changing paternal demographics in the United States. *Andrology.* 2020;8(2):342-7. DOI:10.1111/andr.12700
 10. Augustin NB, Maroules M. Hyperleukocytosis during clozapine treatment: A rare presentation of B-cell Acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res Rep.* 2021;15:100253. DOI:10.1016/j.lrr.2021.100253
 11. Выборных Д.Э., Федорова С.Ю., Хрущев С.О., и др. Когнитивные нарушения у пациентов с заболеваниями системы крови, перенесших трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева.* 2019;2:20-36 [Vybornykh DE, Fedorova SYu, Khrushchev SO, et al. Cognitive impairment in patients with hematological malignancies who underwent transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells. *VM Bekhterev Obozrenie psikiatrii i meditsinskoi psikhologii.* 2019;2:20-36 (in Russian)]. DOI:10.31363/2313-7053-2019-2-20-36
 12. Королева А.А., Выборных Д.Э., Полянская Т.Ю., и др. Травматологическая и хирургическая помощь больным гемофилией с коморбидной психической патологией. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2020;1:46-57 [Koroleva AA, Vybornykh DE, Polyanskaya TYu, et al. Traumatological and surgical care for patients with hemophilia with comorbid mental pathology. *Kremlevskaia meditsina. Klinicheskii vestnik.* 2020;1:46-57 (in Russian)]. DOI:10.26269/4xms-8g82
 13. Олексенко Л.В., Выборных Д.Э. Психические расстройства при лимфоме Ходжкина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(8):124-31 [Oleksenko LV, Vybornykh DE. Mental disorders in Hodgkin's lymphoma. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. SS Korsakova.* 2017;117(8):124-31 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro20171171124-131
 14. Pedersen AF, Zachariae R. Cancer, acute stress disorder, and repressive coping. *Scand J Psychol.* 2010;51(1):84-91. DOI:10.1111/j.1467-9450.2009.00727.x
 15. Ell KO, Nishimoto RH, Mantell JE, Hamovitch MB. Psychological adaptation to cancer: A comparison among patients, spouses, and nonspouses. *Family Systems Medicine.* 1988;6(3):335-48. DOI:10.1037/h0089745
 16. Cella DF, Orav EJ, Kornblith AB, et al. Socioeconomic status and cancer survival. *J Clin Oncol.* 1991;9(8):1500-9. DOI:10.1200/JCO.1991.9.8.1500
 17. Кольгаева Э.И., Дроков М.Ю., Выборных Д.Э., и др. Особенности приверженности к лечению пациентов перед алло-ТГСК. *Клеточная терапия и трансплантация.* 2021;10(3):118-9 [Kolgaeva EI, Drokov MYu, Vybornykh DE, et al. Peculiarities of adherence to the treatment of patients before allo-HSCT. *Kletochnaia Terapiia i Transplantaciia.* 2021;10(3):118-9 (in Russian)]. DOI:10.18620/ctt-1866-8836-2021-10-3-1-148
 18. Fernsler J, Fanuele JS. Lymphomas: long-term sequelae and survivorship issues. *Semin Oncol Nurs.* 1998;14:321-8. DOI:10.1016/S0749-2081(98)80010-7
 19. Tamaroff MH, Festa RS, Adesman AR, Walco GA. Therapeutic adherence to oral medication regimens by adolescents with cancer. II. Clinical and psychologic correlates. *J Pediatr.* 1992;120(5):812-7. DOI:10.1016/s0022-3476(05)80257-4
 20. Horne R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *J Psychosom Res.* 1999;47(6):555-67. DOI:10.1016/s0022-3999(99)00057-4
 21. Hinkin CH, Hardy DJ, Mason KI, et al. Medication adherence in HIV-infected adults: effect of patient age, cognitive status, and substance abuse. *AIDS.* 2004;18 Suppl. 1:19-25. DOI:10.1097/00002030-200418001-00004

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.02.2022



OMNIDOCTOR.RU

Возможности терапии валсартаном + сакубитрилом у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, связанной с противоопухолевым лечением

М.В. Вишня[✉], А.В. Потехина, С.В. Гаврюшина, Н.М. Ибрагимова, О.В. Стукалова, В.П. Масенко, Т.В. Шарф, Ф.Т. Агеев

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

Аннотация

Цель. Оценить влияние валсартана + сакубитрила (В+С) на функциональное состояние, систолическую и диастолическую функции левого желудочка (ЛЖ), переносимость терапии и определить предикторы ее эффективности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), связанной с антрациклин-содержащим противоопухолевым лечением (ПОЛ).

Материалы и методы. Включены 40 пациентов 58 [46; 65,5] лет с ХСН, связанной с антрациклин-содержащим ПОЛ. Исходно и через 6 мес терапии В+С проводились общеклиническое обследование, эхокардиография, определение калия, креатинина.

Результаты. Улучшение функционального класса (ФК) ХСН отмечено у 22 (64,7%) пациентов. Лучевая терапия (ЛТ) снижала (отношение шансов – ОШ 0,091; 95% доверительный интервал – ДИ 0,01–0,83; $p=0,03$), а исходно низкая фракция выброса (ФВ) ЛЖ – повышала (ОШ 9,0; 95% ДИ 1,78–45,33; $p=0,008$) шансы на улучшение ФК. ФВ ЛЖ возросла с 37,3 [30; 42,5] до 45 [38; 48] % ($p<0,0001$) и превысила 50% у 7 (20,6%) пациентов. Вероятность восстановления ФВ ЛЖ повышалась при инициации терапии В+С в срок ≤ 1 года от окончания терапии антрациклинами (ОШ 10,67; 95% ДИ 1,57–72,67; $p=0,0016$) и снижалась при наличии ЛТ в анамнезе (ОШ 0,14; 95% ДИ 0,02–0,89; $p=0,0037$) и возрасте пациентов ≥ 58 лет (ОШ 0,07; 95% ДИ 0,01–0,68; $p=0,022$). Отмечено улучшение диастолической функции ЛЖ: снижение E/a с 13,6 [10; 18,3] до 8,9 [6,9; 13,7] ($p=0,0005$), изменение типа диастолической дисфункции у 18 (45%) пациентов ($p=0,0001$). Значимого изменения концентрации калия (4,45 [4,2; 4,8] против 4,5 [4,3; 4,8]; $p=0,5$) и креатинина (75,4 [67,6; 85,1] против 75,5 [68,2; 98,3]; $p=0,08$) в сыворотке крови не выявлено.

Заключение. Терапия В+С приводит к улучшению ФК, систолической и диастолической функции ЛЖ при благоприятном профиле переносимости у пациентов с ХСН, связанной с антрациклин-содержащим ПОЛ. Отсутствие ЛТ в составе ПОЛ и исходно низкая ФВ ЛЖ повышают вероятность улучшения ФК; отсутствие ЛТ, время ≤ 1 года от окончания терапии антрациклинами и возраст пациентов < 58 лет – вероятность восстановления ФВ ЛЖ.

Ключевые слова: валсартан + сакубитрил, кардиотоксичность, хроническая сердечная недостаточность, антрациклины, противоопухолевое лечение

Для цитирования: Вишня М.В., Потехина А.В., Гаврюшина С.В., Ибрагимова Н.М., Стукалова О.В., Масенко В.П., Шарф Т.В., Агеев Ф.Т. Возможности терапии валсартаном + сакубитрилом у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, связанной с противоопухолевым лечением. Терапевтический архив. 2023;95(7):560–567. DOI: 10.26442/00403660.2023.07.202281

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Вишня Марина Вячеславовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. амбулаторных лечебно-диагностических технологий. Тел.: +7(916)591-36-33; e-mail: marinavitsenya@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1996-3416

Потехина Александра Викторовна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца. ORCID: 0000-0001-9290-9884

Гаврюшина Светлана Валерьевна – канд. мед. наук, врач-кардиолог консультативно-диагностического центра. ORCID: 0009-0009-8159-7948

Ибрагимова Нурсият Магомедалиевна – врач функциональной диагностики консультативно-диагностического центра

Стукалова Ольга Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. магнитно-резонансной томографии. ORCID: 0000-0001-8377-2388

Масенко Валерий Павлович – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд. нейрогуморальных и иммунологических исследований сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID: 0000-0003-3280-3521

Шарф Татьяна Васильевна – науч. сотр. лаб. иммунохимии НИИЭК. ORCID: 0000-0003-1993-9264

Агеев Фаиль Таипович – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд. амбулаторных лечебно-диагностических технологий. ORCID: 0000-0003-4369-1393

✉ Marina V. Vitsenya. E-mail: marinavitsenya@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1996-3416

Alexandra V. Potekhina. ORCID: 0000-0001-9290-9884

Svetlana V. Gavryushina. ORCID: 0009-0009-8159-7948

Nursiat M. Ibragimova.

Olga V. Stukalova. ORCID: 0000-0001-8377-2388

Valery P. Masenko. ORCID: 0000-0003-3280-3521

Tatiana V. Sharf. ORCID: 0000-0003-1993-9264

Fail T. Ageev. ORCID: 0000-0003-4369-1393

Effects of sacubitril/valsartan in patients with cancer therapy-related heart failure

Marina V. Vitsenya[✉], Alexandra V. Potekhina, Svetlana V. Gavryushina, Nursiiat M. Ibragimova, Olga V. Stukalova, Valery P. Masenko, Tatiana V. Sharf, Fail T. Ageev

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the effect of Sacubitril/Valsartan (S/V) on the functional status, systolic and diastolic function of the left ventricle (LV), tolerability of therapy and to determine predictors of its effectiveness in patients with cancer therapy-related heart failure (CTHF).

Materials and methods. Forty patients 58 [46; 65.5] years of age with HF associated with anthracycline-containing cancer therapy were enrolled. Clinical examination, echocardiography, and assessment of potassium and creatinine levels were performed at baseline and after 6 months of S/V therapy.

Results. NYHA functional class (FC) improvement was observed in 22 (64.7%) patients. Radiation therapy (RT) decreased (OR 0.091; 95% CI 0.01–0.83; $p=0.03$) while baseline low LV EF increased (OR 9.0; 95% CI 1.78–45.33; $p=0.008$) the odds of FC improvement. LV EF increased from 37.3 [30; 42.5] % to 45 [38; 48] % ($p<0.0001$) and exceeded 50% in 7 (20.6%) patients. The odds of LV EF recovery increased when S/V therapy was initiated ≤ 1 year after anthracycline therapy (OR 10.67; 95% CI 1.57–72.67; $p=0.0016$) and decreased in patients with the history of RT (OR 0.14; 95% CI 0.02–0.89; $p=0.0037$) and in patients over 58 years (OR 0.07; 95% CI 0.01–0.68; $p=0.022$). LV diastolic function improvement included E/e' descent from 13.6 [10; 18.3] to 8.9 [6.9; 13.7] ($p=0.0005$), and decrease in diastolic dysfunction grade in 18 (45%) patients ($p=0.0001$). No significant change in serum potassium (4.45 [4.2; 4.8] versus 4.5 [4.3; 4.8]; $p=0.5$) and creatinine (75.4 [67.6; 85.1] versus 75.5 [68.2; 98.3]; $p=0.08$) levels were observed.

Conclusion. S/V therapy is associated with improvement of EF, systolic and diastolic LV function, demonstrates a favorable tolerability profile in patients with CTRHF. Lack of RT and low baseline LV EF increased the odds of LV EF improvement; lack of RT, early (≤ 1 year) start of treatment after discontinuation of anthracycline therapy, and age < 58 years increased the odds of LV EF recovery.

Keywords: sacubitril/valsartan, cardiotoxicity, heart failure, anthracyclines, cancer therapy

For citation: Vitsenya MV, Potekhina AV, Gavryushina SV, Ibragimova NM, Stukalova OV, Masenko VP, Sharf TV, Ageev FT. Effects of sacubitril/valsartan in patients with cancer therapy-related heart failure. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(7):560–567.

DOI: 10.26442/00403660.2023.07.202281

Введение

Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания (ОЗ) остаются ведущими причинами смерти в мире и в РФ [1, 2]. Ранняя диагностика ОЗ и применение современных методов лечения позволили улучшить онкологический прогноз больных, однако сердечно-сосудистые осложнения (ССО) противоопухолевой терапии по-прежнему представляют значимую клиническую проблему [3]. Сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующие позиции в структуре причин смерти у пациентов, успешно пролеченных по поводу ОЗ [4]. Одним из наиболее опасных ССО противоопухолевого лечения (ПОЛ) является хроническая сердечная недостаточность (ХСН), которая может развиваться как в процессе лечения, так и после его окончания, снижая качество жизни и ухудшая прогноз больных [5].

До настоящего времени не решен ряд вопросов, касающихся лечения больных с ХСН, связанной с кардиотоксичным ПОЛ, в том числе с применением антрациклиновых антибиотиков – препаратов, широко используемых для лечения солидных опухолей и онкогематологических заболеваний. Наличие известного ОЗ обычно является критерием невключения пациентов в рандомизированные контролируемые исследования по лечению заболеваний неонкологического профиля, в том числе ХСН. Тем не менее при лечении антрациклин-индуцированной ХСН принято руководствоваться общепринятыми рекомендациями [6].

Эффективность терапии ХСН, включавшей ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и β -адреноблокаторы, у больных с антрациклин-индуцированной дисфункцией ЛЖ/ХСН оценивалась в нерандомизированных исследованиях [7, 8]. В настоящее время в 1-ю линию терапии ХСН с низкой и умеренно сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) входят блокатор рецепторов ангиотензина II и ингибитор непри-

лизина валсартан + сакубитрил (В+С) [9]. Однако опубликованы лишь единичные работы по оценке эффективности и безопасности В+С у больных, получавших кардиотоксичное ПОЛ [10–12]. Помимо этого не определена категория пациентов, для которой терапия В+С может являться наиболее целесообразной.

В настоящем исследовании мы оценивали влияние В+С на функциональное состояние, параметры ремоделирования, систолическую и диастолическую функции ЛЖ, нейрогуморальный статус, качество жизни и переносимость терапии, а также определяли предикторы ее эффективности – улучшения функционального класса (ФК) и восстановления ФВ ЛЖ – у пациентов с ХСН, развившейся вследствие антрациклин-содержащего ПОЛ.

Материалы и методы

В исследование включены 40 больных, направленных в ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» в период с ноября 2018 по декабрь 2019 г. в связи с ХСН со сниженной ФВ (ХСНнФВ) и ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ II–III ФК по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, получавших медикаментозную терапию, рекомендованную для лечения ХСН, обязательно включавшую препараты из групп ИАПФ/блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), и имевших документально подтвержденные указания на проведенную по поводу онкологического/онкогематологического заболевания антрациклин-содержащую химиотерапию (ХТ). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями невключения стали декомпенсация ХСН (необходимость госпитализации или перевода на внутривенную форму диуретика или увеличения дозы перорального диуретика); ишемическая, гипертрофическая

кардиомиопатия, миокардит, врожденные и приобретенные пороки сердца, требующие хирургического лечения; выраженные нарушения функции печени (по меньшей мере 3-кратное превышение уровня аспартатаминотрансферазы и/или аланинаминотрансферазы верхней границы нормы) и/или почек (скорость клубочковой фильтрации – СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²); клинически выраженная артериальная гипотензия.

Спустя 36 ч после отмены ИАПФ или БРА пациентам назначался препарат В+С в начальной дозе 100 мг (валсартан 51,4/сакубитрил 48,6) – 200 мг/сут (валсартан 102,8/сакубитрил 97,2) при 2-кратном приеме с последующей титрацией дозы до 400 мг/сут (валсартан 205,6/сакубитрил 97,2) или до максимально переносимой. Продолжительность периода наблюдения составила 6 мес.

Исходно и через 6 мес наблюдения проводилось общеклиническое обследование с определением ФК ХСН по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, проведением теста 6-минутной ходьбы (ТШХ) и оценкой качества жизни с помощью Миннесотского опросника качества жизни больных с ХСН (MLHFQ). Всем пациентам проводили электрокардиографию в 12 отведениях, трансторакальную эхокардиографию, рентгенографию органов грудной клетки, магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца (с целью исключения кардиомиопатий иной этиологии), клинический анализ крови, биохимический анализ крови с определением концентрации креатинина, СКФ, рассчитываемой по формуле CKD-EPI, калия, натрия, глюкозы, печеночных трансаминаз, показателей липидного профиля, общего белка, альбумина, определение концентрации N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и растворимого ST2-рецептора (sST2).

Эхокардиографическую оценку проводили с использованием ультразвукового аппарата Vivid E95 (GE Healthcare). Объемы камер, сократительная функция и расчетные показатели давления определялись в соответствии с действующими рекомендациями. Для оценки глобальной систолической функции ЛЖ определялись ФВ ЛЖ по методу Simpson's Biplane и показатель общей продольной деформации (Global Longitudinal Strain – GLS) в двухмерном режиме спекл-трекинг эхокардиографии с использованием пакета программного обеспечения (Echo-Pac, GE). Выраженность диастолической дисфункции ЛЖ оценивалась в соответствии с действующими критериями.

МРТ сердца с контрастированием выполняли на сверхпроводящем МР-томографе с напряженностью поля 1,5 Тл (Magnetom Avanto, Siemens, Германия) с использованием радиочастотной катушки для грудной клетки и синхронизацией с ЭКГ, гадолиний-содержащий контрастный препарат (гадотеровая кислота) вводился в дозе 0,15 ммоль/кг массы тела. Протокол МРТ включал в себя бесконтрастную часть – для оценки функции желудочков с помощью кино-МРТ в стандартных плоскостях, а также исследование в раннюю и отсроченную фазы контрастирования для выявления внутриполостных структур и оценки структуры миокарда.

Биохимический анализ крови выполнялся на анализаторе ARCHI-ТЕСТ Abbott (США). Количественное определение концентрации NT-proBNP в сыворотке крови проводили методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа с помощью набора Elecsys proBNP II производства фирмы Cobas Roche Diagnostics (Германия). Количественное определение концентрации ST2 в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с по-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Table 1. Patient clinical profile

Показатели	n=40
Возраст, лет	58 [46; 65,5]
Женщины, абс. (%)	36 (90)
ИМТ	26,9 [23,3; 28,6]
АГ, абс. (%)	14 (35)
Гиперлипидемия ¹ , абс. (%)	18 (45)
СД, абс. (%)	4 (10)
ИБС, абс. (%)	0
Фибрилляция предсердий, абс. (%)	5 (12,5)
РМЖ, абс. (%)	27 (67,5)
Онкогематологические заболевания ² , абс. (%)	7 (17,5)
Лимфома Ходжкина → РМЖ ³ , абс. (%)	2 (5)
Саркома, абс. (%)	4 (10)
Антрациклин-содержащая ХТ, абс. (%)	40 (100)
Время от окончания антрациклин-содержащей ХТ до диагноза ХСН, годы	2 [0,63; 6,25]
Время от окончания антрациклин-содержащей ХТ до назначения В+С, годы	3 [1,3; 9,5]
Оперативное лечение, абс. (%)	30 (75)
ЛТ на грудную клетку, абс. (%)	25 (62,5)

Примечание. АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, СД – сахарный диабет;

¹ гиперлипидемия – уровень общего холестерина ≥ 5,2 ммоль/л,

² онкогематологические заболевания: лимфома, острый лейкоз,

³ РМЖ, развившийся у пациенток с анамнезом лимфомы Ходжкина.

мощью коммерческой тест-системы Presage ST2 Assay производства фирмы Critical Diagnostics (США).

Статистическая обработка результатов выполнялась с помощью пакета программ Statistica 10.0 for Windows и MedCalc. Гипотеза о нормальном распределении проверялась с использованием критерия Шапиро–Уилка. Непрерывные переменные, имеющие нормальное распределение, представлены как $M \pm \sigma$, где M – среднее и σ – стандартное отклонение. Непрерывные переменные, распределение которых отлично от нормального, представлены как медиана (25; 75-й процентиль). Для динамики показателей зависимых переменных использован W-критерий Уилкоксона. Для сопоставления групп по качественным признакам использован двусторонний критерий Фишера. Однофакторный и многофакторный анализы проводили с помощью метода логистической регрессии. Различия считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты

Исходная клиническая характеристика пациентов представлена в **табл. 1**.

Среди включенных пациентов преобладали женщины, наиболее распространенным ОЗ, по поводу которого проводилась антрациклин-содержащая ХТ, стал рак молочной железы (РМЖ).

По различным причинам 6 (15%) пациентов не завершили предустановленный исследованием период наблюдения. Одна пациентка умерла вследствие прогрессирования ОЗ,

трое не смогли приехать на контрольный визит из других городов в связи с неблагоприятной эпидемиологической обстановкой (COVID-19), в 1 случае В+С отменен из-за плохой переносимости (зуд), 1 пациентка отказалась от дальнейшего участия в исследовании без объективных причин.

Декомпенсация ХСН, потребовавшая госпитализации и перевода на внутривенную форму петлевого диуретика, развилась у 1 пациентки на фоне назначения кардиотоксичного ПОЛ (ингибитор тирозинкиназ в высокой дозе)

Таблица 2. Лечение ХСН изначально и после 6 мес наблюдения на фоне терапии В+С

Table 2. Treatment of chronic heart failure initially and after 6 months of observation against the background of В+С therapy

Терапия, абс. (%)	Исходно (n=40)	6 мес В/С (n=34)
В+С	0	34 (100)
ИАПФ/БРА	40 (100)	0
β-Адреноблокаторы	36 (90)	28 (82)
АМКР	27 (67,5)	23 (67,6)
Петлевые диуретики	27 (67,5)	17 (50)
Ивабрадин	9 (22,5)	10 (29,4)
Дигоксин	2 (5)	1 (2,9)
ИКД, СРТ	0	0

Примечание. АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия.

в связи с прогрессированием ОЗ. Повышение дозы перорального петлевого диуретика в амбулаторных условиях потребовалось 2 (6%) пациентам. За 6 мес наблюдения в исследуемой группе пациентов не отмечено других ССО.

В то же время у 15 (44% из получавших В+С на протяжении 6 мес) пациентов доза петлевого диуретика оказалась снижена или препарат отменили. Терапия ХСН исходно и через 6 мес наблюдения представлена в **табл. 2**.

Целевая доза В+С (400 мг/сут) достигнута у 15 (44%) пациентов. Средняя доза препарата составила $289 \pm 149,1$ мг/сут. Основной причиной недостижения целевой дозы стала симптомная гипотония – у 16 (47%). Повышение концентрации креатинина (>30% от исходного) отмечено у 2 (6%), гиперкалиемия (> 6 ммоль/л) – у 1 (3%) пациента. В исследованной группе не выявлено статистически значимого изменения концентрации калия, креатинина в сыворотке крови и СКФ (**табл. 3**).

При анализе динамики печеночных трансаминаз, общего белка, альбумина, показателей клинического анализа крови существенных изменений не выявлено.

Динамика клинических, эхокардиографических и биохимических показателей у больных с ХСН, связанной с антрациклин-содержащим ПОЛ, в течение 6 мес терапии В+С представлена в **табл. 3**.

Улучшение ФК ХСН отмечено у 22 (64,7%) пациентов. У всех 34 пациентов, принимавших В+С в течение 6 мес, возросла дистанция ТШХ (**рис. 1**).

Для выявления параметров, оказывающих влияние на улучшение ФК ХСН на фоне терапии В+С, проводился однофакторный логистический регрессионный анализ. Лучевая терапия (ЛТ) в составе ПОЛ ассоциировалась с меньшей, в то время как исходно низкая ФВ ЛЖ (менее 40%) – с большей вероятностью улучшения ФК ХСН

Таблица 3. Динамика клинических, эхокардиографических и биохимических показателей на фоне 6 мес терапии В+С

Table 3. Dynamics of clinical, echocardiographic and biochemical indicators on the background of 6 months of В+С therapy

Показатель	Исходно	6 мес терапии В+С	p
САД, мм рт. ст.	110 [107,5; 122,5]	107,5 [100; 120]	0,03
ДАД, мм рт. ст.	70 [70; 80]	70 [65; 80]	0,01
ЧСС, уд/мин	74 [66; 80,5]	70 [60; 75]	0,01
КДОиЛЖ, мл/м ²	63,1 [56,5; 74,3]	58,4 [53,5; 62,2]	0,00003
ФВ ЛЖ, %	37,3 [30; 42,5]	45 [38; 48]	0,000003
GLS ЛЖ, (%)	-10,6 [-8,1; -12,7]	-13,3 [-11,8; -15,8]	0,00001
ОЛПИ, мл/м ²	40,7 [33,9; 43,9]	33,2 [28,6; 38,3]	0,00001
Е/е	13,6 [10; 18,3]	8,9 [6,9; 13,7]	0,0005
TAPSE	1,9 [1,75; 2,1]	2 [1,8; 2,1]	0,07
СДЛА, мм рт. ст.	35 [28; 45]	30 [26; 35]	0,00004
NT-proBNP, пг/мл	1812 [1058; 2414]	608 [253; 1063]	0,000004
sST2, нг/мл	30,8 [15; 39]	19,4 [14,2; 33,4]	0,00005
Креатинин, мкмоль/л	75,4 [67,6; 85,1]	75,5 [68,2; 98,3]	0,08
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	74,5 [63; 87]	72,5 [51; 89]	0,3
Калий, ммоль/л	4,45 [4,2; 4,8]	4,5 [4,3; 4,8]	0,5
Качество жизни (MLHFQ), баллы	28 [15; 50]	21,5 [8; 37]	0,03

Примечание. САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, КДОи – индексированный конечный диастолический объем ЛЖ, ОЛПИ – индексированный объем ЛП, Е/е – соотношение скоростей раннего трансмитрального кровотока и подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу, TAPSE – систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана.

Таблица 4. Предикторы улучшения ФК ХСН на фоне 6 мес терапии В+С (однофакторный анализ)**Table 4. Predictors of improvement of the functional class of chronic heart failure on the background of 6 months of B+C therapy (single factor analysis)**

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
ЛТ	0,091	0,01–0,83	0,03
ФВ ЛЖ<40%	9,0	1,78–45,33	0,008

(табл. 4). При проведении двухфакторного логистического анализа отсутствие ЛТ и исходная ФВ ЛЖ<40% явились независимыми предикторами улучшения ФК ХСН (табл. 5).

Улучшение ФК ХСН отмечено у 73% пациентов, достигших целевой дозы В+С, и у 58% пациентов, не достигших целевой дозы препарата, однако различия не являлись статистически значимыми (отношение шансов – ОШ 2,95; 95% доверительный интервал – ДИ 0,46–8,63; $p>0,05$).

При оценке эхокардиографических показателей через 6 мес терапии В+С отмечено статистически значимое улучшение параметров ремоделирования левого предсердия (ЛП) и ЛЖ, систолической и диастолической функции ЛЖ (см. табл. 3). Повышение ФВ ЛЖ отмечено у 21 (61,8%) пациента: на 5–9% – у 12 человек, на 10% и более – у 9 человек. Через 6 мес наблюдения число пациентов с низкой ФВ ЛЖ сократилось в 2 раза, абсолютное значение ФВ ЛЖ превысило 50% у 7 (20,6%) пациентов (рис. 2).

По данным однофакторного логистического регрессионного анализа вероятность восстановления ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$) увеличивалась при инициации терапии В+С в срок до 1 года от окончания антрациклин-содержащей ХТ и снижалась при наличии ЛТ в анамнезе и возрасте пациентов ≥ 58 лет (табл. 6). При проведении многофакторного логистического регрессионного анализа не продемонстрировано независимого влияния этих показателей на восстановление ФВ ЛЖ.

Через 6 мес от начала терапии В+С отмечено статистически значимое улучшение показателей диастолической функции ЛЖ: изменение типа диастолической дисфункции у 18 из 34 завершивших наблюдение пациентов (45%; см. рис. 3) и снижение показателя давления наполнения ЛЖ Е/е (см. табл. 3).

В настоящем исследовании не выявлено влияния достижения целевой дозы В+С на показатели ремоделирования, систолической и диастолической функции ЛЖ.

Наблюдалась тенденция к улучшению систолической функции правого желудочка. Отмечено статистически значимое снижение систолического давления в легочной артерии – СДЛА (см. табл. 3).

На фоне терапии отмечалось снижение уровней показателей нейрогуморальной активации (NT-proBNP), воспаления и фиброза (sST2); см. табл. 3.

Анализ данных опросника MLHFQ продемонстрировал улучшение качества жизни у 22 (64,7%) пациентов (см. табл. 3).

Обсуждение

Сердечная недостаточность (СН) – одно из наиболее грозных осложнений ПОЛ, которое не только ограничивает ее проведение и, как следствие, снижает эффективность, но и представляет значимую клиническую проблему для успешно пролеченных больных, ухудшая прогноз и качество их жизни. Классическим примером поздней кардиотоксичности является антрациклиновая кардиомиопатия.

Таблица 5. Предикторы улучшения ФК ХСН на фоне 6 мес терапии В+С (двухфакторный анализ)**Table 5. Predictors of improvement of the functional class of chronic heart failure on the background of 6 months of B+C therapy (two-factor analysis)**

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
ЛТ	0,036	0,002–0,62	0,02
ФВ ЛЖ<40%	20,73	2,03–211,98	0,01

Таблица 6. Предикторы восстановления ФВ ЛЖ на фоне 6 мес терапии В+С (однофакторный анализ)**Table 6. Predictors of the left ventricular ejection fraction recovery on the background of 6 months of B+C therapy (single factor analysis)**

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
Время от окончания ХТ ≤ 1 г.	10,67	1,57–72,67	0,0016
ЛТ	0,14	0,02–0,89	0,0037
Возраст ≥ 58 лет	0,07	0,01–0,68	0,022

Антрациклин-индуцированная дисфункция ЛЖ в подавляющем большинстве случаев возникает в течение года после завершения ХТ [8], однако симптомы ХСН могут развиваться спустя месяцы и даже годы после окончания лечения ОЗ. При позднем выявлении ХСН, связанная с применением антрациклинов, характеризуется тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом [13, 14]. В то же время своевременное выявление антрациклин-индуцированной дисфункции ЛЖ/СН позволяет повысить эффективность ее лечения. Так, в работе D. Cardinale и соавт. при назначении стандартной терапии СН (эналаприл и карведилол) улучшения систолической функции ЛЖ удалось добиться у 55% больных с антрациклин-индуцированной кардиомиопатией, однако если время от окончания ХТ превышало 6 мес, полного восстановления ФВ ЛЖ не отмечалось ни у одного больного [7]. Раннее обнаружение антрациклин-индуцированной дисфункции ЛЖ и назначение терапии СН (медиана времени после окончания ХТ 3,5 мес) приводили к частичному или полному восстановлению ФВ ЛЖ в 71 и 11% случаев соответственно [8]. Результаты этих работ позволили изменить представление о полной необратимости антрациклиновой кардиомиопатии.

В нашем исследовании медиана времени от окончания ХТ до диагноза ХСН составила 2 года, а до начала терапии В+С – 3 года. Тем не менее мы отметили уменьшение индексированных объемов ЛП и ЛЖ, улучшение систолической и диастолической функции ЛЖ. Через 6 мес наблюдения ФВ ЛЖ возросла как минимум на 5% у 61,8% пациентов, число пациентов с низкой ФВ ЛЖ сократилось в 2 раза, у 20,6% пациентов значение ФВ ЛЖ превысило 50%. Инициация терапии в срок до 1 года от окончания ХТ повышала шансы на восстановление ФВ ЛЖ в 11 раз, что подтверждает важную роль своевременности назначения В+С. V. Gregoriotti и соавт. в проспективном исследовании также продемонстрировали положительное влияние В+С на обратное ремоделирование и ФВ ЛЖ у больных с дисфункцией сердца, связанной с лечением РМЖ (антрациклины в 82% случаев), однако медиана времени от ХТ до назначения препарата составила около полугода [10]. Улучшение систолической функции ЛЖ и правого желудочка при назначении В+С в более отдаленный период (медиана време-

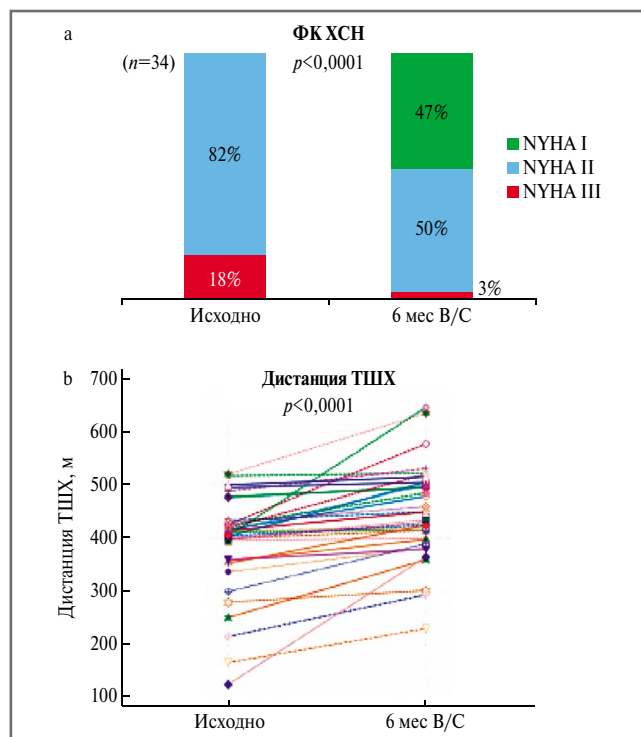


Рис. 1. Динамика ФК ХСН (а) и дистанции ТШХ (б) на фоне 6 мес терапии В+С.

Fig. 1. Dynamics of the functional class of chronic heart failure (a) and 6-minute walk test (b) against the background of 6 months of B+C therapy.

ни от ХТ 9,7 года) показано в работе М. Frey и соавт., включавшей больных с ХСНнФВ и ОЗ в анамнезе (ХТ – в 52%, ЛТ – в 43% случаев) [12].

Помимо времени назначения В+С на эффективность лечения влияли ЛТ и возраст пациентов ≥ 58 лет, снижая вероятность восстановления ФВ ЛЖ в 7 и 14 раз соответственно.

Как и в работах других авторов [10–12], в нашем исследовании у пациентов, получавших В+С в составе терапии ХСН в течение 6 мес, улучшение эхокардиографических параметров сопровождалось снижением уровней показателей нейрогуморальной активации (NT-proBNP), воспаления и фиброза (sST2).

Наряду с параметрами ремоделирования и ФВ ЛЖ к факторам, определяющим прогноз больных, относится ФК ХСН [15]. В нашем исследовании через 6 мес наблюдения увеличение дистанции ТШХ отмечено у всех пациентов, улучшения ФК ХСН достигли 65% больных. Вероятность улучшения ФК на фоне терапии В+С зависела от исходной величины ФВ ЛЖ: шансы оказались значимо выше у пациентов с исходно низкой ФВ, нежели у пациентов с умеренно сниженной ФВ. Помимо исходной ФВ ЛЖ независимым предиктором улучшения ФК явилось отсутствие ЛТ в составе ПОЛ.

Известно, что ЛТ на область средостения и левую половину грудной клетки может оказывать патологическое воздействие практически на все структуры сердца, является одним из наиболее значимых факторов риска поздних осложнений ПОЛ, включая ХСН, и потенцирует кардиотоксичность антрациклинов [16]. В основе радиационно-индуцированной ХСН лежат фиброз миокарда и связанная с ним прогрессирующая диастолическая дисфункция [17].

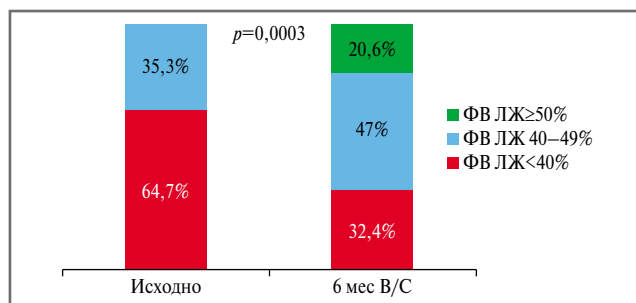


Рис. 2. Динамика ФВ ЛЖ на фоне 6 мес терапии В+С.

Fig. 2. Dynamics of the left ventricular ejection fraction on the background of 6 months of B+C therapy.

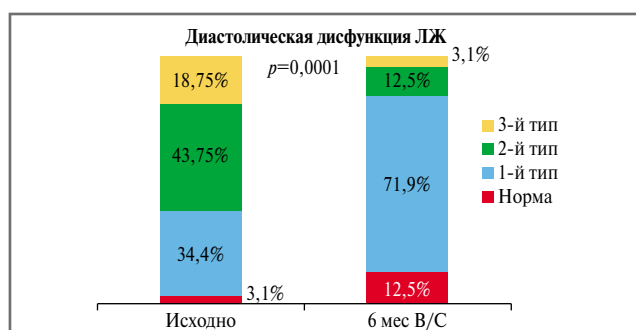


Рис. 3. Динамика доли больных с различным типом диастолической дисфункции ЛЖ на фоне 6 мес терапии В+С (анализ проведен у пациентов с синусовым ритмом).

Fig. 3. Dynamics of the proportion of patients with different type of diastolic dysfunction of the left ventricle against the background of 6 months of B+C therapy (analysis conducted in patients with sinus rhythm).

Систолическая дисфункция миокарда более характерна для пациентов, лечение которых помимо ЛТ включало антрациклины [18]. В нашей работе продемонстрирован еще один важный аспект, связанный с ЛТ, – ее влияние на эффективность лечения ХСН. ЛТ в составе ПОЛ снижала вероятность восстановления ФВ и улучшения ФК у больных, получавших В+С в течение 6 мес.

Основные преимущества В+С по снижению сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций в связи с СН продемонстрированы при применении лечебной дозы 400 мг/сут [19], на чем основана рекомендация по достижению целевой или максимально переносимой дозы препарата [20]. В нашей работе улучшение ФК ХСН отмечено у большего числа пациентов, достигших целевой дозы В+С (73% против 58% пациентов), однако различия не являлись статистически значимыми. Мы не выявили зависимости улучшения параметров ремоделирования и ФВ ЛЖ от дозы В+С, что согласуется с результатами исследования А. Martín-García и соавт., продемонстрировавших положительное влияние препарата на эхокардиографические, биохимические и клинические показатели в группах пациентов, получавших не только средние/высокие, но и низкие дозы препарата [11].

Важно отметить благоприятное клиническое течение ХСН на фоне проводимой терапии. За 6 мес наблюдения эскалация диуретической терапии потребовалась 3 пациентам, в одном из случаев декомпенсация ХСН развилась в процессе кардиотоксичного ПОЛ, назначенного в связи

с прогрессированием ОЗ. В то же время у 44% пациентов удалось уменьшить дозу или отменить петлевой диуретик, что согласуется с данными когортных исследований реальной клинической практики, свидетельствующих о снижении дозы диуретиков у пациентов с ХСНнФВ на фоне терапии В+С [21], и связано с известным диуретическим эффектом препарата.

Непереносимость даже низких доз В+С нередко встречается у пациентов с ХСНнФВ и может предсказываться наличием определенных факторов риска [22]. В нашем исследовании препарат отменен из-за нежелательных явлений (зуд) у 1 пациентки. Однако требовалось тщательное титрование дозы препарата во избежание симптомной гипотонии, явившейся основной причиной недостижения целевой дозы В+С. В то же время значительное повышение концентрации креатинина в сыворотке крови и гиперкалиемия наблюдались редко (у 2 и 1 пациента соответственно), в исследованной группе не отмечено статистически значимого изменения концентрации калия, креатинина и СКФ. Это согласуется с результатами исследований, оценивавших безопасность и переносимость В+С в популяции пациентов с ХСН и ОЗ [12].

Улучшение функционального статуса, хороший профиль переносимости при аккуратном титровании дозы В+С сопровождалось улучшением качества жизни по данным Миннесотского опросника у 2/3 пациентов, завершивших 6-месячное наблюдение в нашем исследовании.

Ограничения исследования

Основным ограничением настоящего исследования является несравнительный одноцентровый дизайн.

Заключение

В настоящем исследовании терапия В+С на протяжении 6 мес приводила к улучшению функционального состояния, параметров ремоделирования ЛП и ЛЖ, систолической и диастолической функции ЛЖ, нейрогуморального статуса и качества жизни у пациентов с ХСНнФВ и с ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ II–III ФК, связанной с антрациклин-содержащим ПОЛ.

Выявлены факторы, позволяющие определить категорию пациентов, для которой перевод с ИАПФ/БРА на АРНИ может быть наиболее оправдан. Значимым факто-

ром, влияющим на эффективность лечения, представляется ЛТ, которая снижает вероятность улучшения ФК и восстановления ФВ ЛЖ. Помимо отсутствия ЛТ к предикторам улучшения ФК ХСН можно отнести исходно низкую ФВ ЛЖ, к предикторам восстановления ФВ ЛЖ – время менее года после окончания антрациклин-содержащей ХТ и возраст пациентов менее 58 лет.

Терапия В+С при аккуратном титровании дозы хорошо переносится пациентами данной категории.

Принимая во внимание ограничения настоящего исследования, его результаты требуют подтверждения в контролируемых рандомизированных испытаниях.

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

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

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

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

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке Минздрава России (протокол клинической апробации №2018-9-1).

Funding source. The study was carried out with the support of the Ministry of Health of Russia (clinical trial protocol 2018-9-1).

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

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II
В+С – валсартан + сакубитрил
ДИ – доверительный интервал
ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие
ЛТ – лучевая терапия
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОЗ – онкологическое заболевание
ОШ – отношение шансов
ПОЛ – противоопухолевое лечение
РМЖ – рак молочной железы
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СН – сердечная недостаточность
ССО – сердечно-сосудистые осложнения
ТШХ – тест 6-минутной ходьбы
ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса
ХТ – химиотерапия
MLHFQ – Миннесотский опросник качества жизни больных с хронической сердечной недостаточностью
NT-proBNP – N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида
sST2 – растворимый ST2-рецептор

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(1):7-33. DOI:10.3322/caac.21708
2. Росстат. Здравоохранение. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>. Ссылка активна на 03.05.2023 [Federal State Statistics Service. Health care. Available at: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>. Accessed: 03.05.2023 (in Russian)].
3. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(11):620. DOI:10.1038/nrcardio.2015.133
4. Abdel-Rahman O. Risk of cardiac death among cancer survivors in the United States: a SEER database analysis. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2017;17(9):873-78. DOI:10.1080/14737140.2017.1344099
5. Zamorano JL, Lancellotti P, Muñoz DR, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(36):2768-801. DOI:10.1093/eurheartj/ehw211
6. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022;43(41):4229-361. DOI:10.1093/eurheartj/ehac244
7. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(3):213-20. DOI:10.1016/j.jacc.2009.03.095
8. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation.* 2015;131(22):1981-8. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777
9. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726. DOI:10.1093/eurheartj/ehab368
10. Gregoriotti V, Fernandez TL, Costa D, et al. Use of Sacubitril/valsartan in patients with cardio toxicity and heart failure due to chemotherapy. *Cardiooncology.* 2020;6(1):24. DOI:10.1186/s40959-020-00078-4
11. Martín-García A, López-Fernández T, Mitroi C, et al. Effectiveness of sacubitril-valsartan in cancer patients with heart failure. *ESC Heart Fail.* 2020;7(2):763-7. DOI:10.1002/ehf2.12627
12. Frey MK, Arfsten H, Pavo N, et al. Sacubitril/valsartan is well tolerated in patients with longstanding heart failure and history of cancer and improves ventricular function: real-world data. *Cardiooncology.* 2021;7(1):35. DOI:10.1186/s40959-021-00121-y
13. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2000;342(15):1077-84. DOI:10.1056/NEJM200004133421502
14. Nadruz W Jr., West E, Sengelov M, et al. Cardiovascular phenotype and prognosis of patients with heart failure induced by cancer therapy. *Heart.* 2019;105(1):34-41. DOI:10.1136/heartjnl-2018-313234
15. Muntwyler J, Abetel G, Gruner C, Follath F. One-year mortality among unselected outpatients with heart failure. *Eur Heart J.* 2002;23(23):1861-6. DOI:10.1053/euhj.2002.3282
16. Yusuf SW, Howell RM, Gomez D, et al. Radiation-related heart and vascular disease. *Future Oncol.* 2015;11(14):2067-76. DOI:10.2217/fon.15.129
17. Taunk NK, Haffty BG, Kostis JB, Goyal S. Radiation-induced heart disease: pathologic abnormalities and putative mechanisms. *Front Oncol.* 2015;5:39. DOI:10.3389/fonc.2015.00039
18. Tsai HR, Gjesdal O, Wethal T, et al. Left ventricular function assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma treated by mediastinal radiotherapy with or without anthracycline therapy. *Am J Cardiol.* 2011;107:472-7. DOI:10.1016/j.amjcard.2010.09.048
19. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin – neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *New Eng J Med.* 2014;371(11):993-1004. DOI:10.1056/NEJMoa1409077
20. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. Рубрикатор КР. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/156_1. Ссылка активна на 03.05.2023 [Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Chronic heart failure. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/156_1. Accessed: 03.05.2023 (in Russian)].
21. Canu A, Maurin V, Dos Santos P, Picard F. Results of a single center experience on 200 consecutive patients treated with Entresto (sacubitril/valsartan). *Eur J Heart Fail.* 2017;19(Suppl. 1):413.
22. Vader JM, Givertz MM, Starling RC, et al. Tolerability of Sacubitril/Valsartan in Patients With Advanced Heart Failure: Analysis of the LIFE Trial Run-In. *JACC Heart Fail.* 2022;10(7):449-56. DOI:10.1016/j.jchf.2022.04.013

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.05.2023



OMNIDOCOR.RU

Эффективность дупилумаба в реальной практике лечения тяжелых форм бронхиальной астмы и атопического дерматита

Д.С. Фомина^{1,2}, С.В. Федосенко³, Е.Н. Бобрикова¹, А.А. Чернов^{✉1,4}, О.А. Мухина¹, М.С. Лебедекина¹, А.В. Караулов², А.Ю. Нуртазина^{1,2}, М.А. Лысенко^{1,5}

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

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

³ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. В настоящее время для лечения среднетяжелых и тяжелых форм атопического дерматита (АД) и бронхиальной астмы (БА) может быть рекомендовано применение дупилумаба – полностью человеческого моноклонального антитела, направленного против общей α -субъединицы рецепторов интерлейкина (ИЛ)-4 и блокирующего передачу сигналов как от ИЛ-4, так и от ИЛ-13.

Цель. Выполнить сравнительную оценку эффективности поддерживающей терапии дупилумабом у больных тяжелой астмой в качестве основной причины назначения генно-инженерных биологических препаратов, а также у пациентов с тяжелой БА в сочетании с АД тяжелого течения, для которых оба заболевания стали причиной назначения таргетной терапии.

Материалы и методы. На базе профильного референсного центра аллергологии и иммунологии выполнено 6-месячное ретроспективное сравнительное исследование с участием 115 взрослых пациентов обоего пола, проходивших лечение дупилумабом по поводу неконтролируемой тяжелой БА в качестве основного показания для инициации таргетной терапии (группа БА; $n=65$) или в связи с сочетанием тяжелой неконтролируемой астмы и тяжелой формы АД (БААД; $n=50$). Пациенты получали дупилумаб в виде подкожных инъекций на протяжении 6 мес. Первое введение осуществлялось в дозе 600 мг однократно и далее по 300 мг каждые 2 нед. Оценка эффективности терапии дупилумабом через 6 мес лечения в обеих группах включала достижение контроля астмы (АСТ, ACQ5), улучшение функции внешнего дыхания, снижение риска обострений и потребности в применении системных глюкокортикостероидов (СКС), улучшение качества жизни (AQLQ), влияние на активность биомаркеров (FeNO, содержание эозинофилов в крови) и течение коморбидных патологий, включая улучшение течения АД (SCORAD, EASI) и полипозного риносинусита (SNOT-22).

Результаты и заключение. На фоне применения дупилумаба у значительной доли пациентов независимо от наличия или отсутствия других Т2-ассоциированных заболеваний, таких как, например, АД или полипозный риносинусит, продемонстрировано улучшение течения астмы уже в первые 6 мес лечения дупилумабом по всем рекомендованным доменам оценки ответа на таргетную терапию – улучшение контроля астмы и функции внешнего дыхания, снижение частоты среднетяжелых и тяжелых обострений, связанных с применением СКС и/или госпитализацией, положительное влияние на качество жизни и течение коморбидных заболеваний, а также совокупное снижение потребности в применении СКС.

Ключевые слова: тяжелая астма, Т2-астма, атопический дерматит, дупилумаб, таргетная терапия, биологическая терапия

Для цитирования: Фомина Д.С., Федосенко С.В., Бобрикова Е.Н., Чернов А.А., Мухина О.А., Лебедекина М.С., Караулов А.В., Нуртазина А.Ю., Лысенко М.А. Эффективность дупилумаба в реальной практике лечения тяжелых форм бронхиальной астмы и атопического дерматита. Терапевтический архив. 2023;95(7):568–573. DOI: 10.26442/00403660.2023.07.202309

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉Чернов Антон Александрович – врач-терапевт отд. клинической фармакологии ГБУЗ «ГКБ №52», мл. науч. сотр. НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: sbornaya1med@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6209-387X

✉Anton A. Chernov. E-mail: sbornaya1med@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6209-387X

Фомина Дарья Сергеевна – канд. мед. наук, доц., рук. Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ «ГКБ №52», доц. каф. клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-5083-6637

Daria S. Fomina. ORCID: 0000-0002-5083-6637

Федосенко Сергей Вячеславович – д-р мед. наук, проф. каф. общей врачебной практики и поликлинической терапии ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0000-0001-6655-3300

Sergey V. Fedosenko. ORCID: 0000-0001-6655-3300

Бобрикова Елена Николаевна – зав. консультативно-диагностическим отд-нием Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ «ГКБ №52». ORCID: 0000-0002-6534-5902

Elena N. Bobrikova. ORCID: 0000-0002-6534-5902

Мухина Ольга Алексеевна – врач – аллерголог-иммунолог консультативно-диагностического отд-ния Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ «ГКБ №52». ORCID: 0000-0002-3794-4991

Olga A. Mukhina. ORCID: 0000-0002-3794-4991

Лебедекина Марина Сергеевна – врач – аллерголог-иммунолог консультативно-диагностического отд-ния Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ «ГКБ №52». ORCID: 0000-0002-9545-4720

Marina S. Lebedkina. ORCID: 0000-0002-9545-4720

Efficacy of dupilumab in real practice in the treatment of severe forms of asthma and atopic dermatitis (comparative retrospective study)

Daria S. Fomina^{1,2}, Sergey V. Fedosenko³, Elena N. Bobrikova¹, Anton A. Chernov^{1,4}, Olga A. Mukhina¹, Marina S. Lebedkina¹, Alexander V. Karaulov², Asel Yu. Nurtazina^{1,2}, Mariana A. Lysenko^{1,5}

¹City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia;

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

³Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁵Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Background. Dupilumab, a fully human monoclonal antibody directed against the common α -subunit of interleukin (IL)-4 receptors and blocking signaling from both IL-4 and IL-13, may be recommended for the treatment of moderate to severe atopic dermatitis (AD) and bronchial asthma (BA).

Aim. To perform a comparative assessment of the effectiveness of maintenance therapy with dupilumab in patients with severe BA as the main indication for genetically engineered biological drugs and in patients with severe asthma with concomitant severe AD as the indication for targeted therapy.

Materials and methods. A 6-month retrospective comparative study was performed at the specialized reference center for allergology and immunology. The study included 115 adult patients of both sexes treated with dupilumab for uncontrolled severe asthma as the main indication for targeted therapy (BA group; $n=65$) or for a combination of severe uncontrolled asthma and severe AD (BAAD; $n=50$). Dupilumab was administered subcutaneously for 6 months. The first dose was 600 mg once and then 300 mg Q2W. Evaluation of the effectiveness of dupilumab therapy at 6 months of treatment in both groups included achieving asthma control (ACT, ACQ5), improving pulmonary function test, reducing the risk of exacerbations and the need for systemic glucocorticosteroids (SGCS), improving quality of life (AQLQ), change of biomarkers (FeNO, eosinophil count) and the course of comorbid diseases, including improvement in the AD (SCORAD, EASI) and rhinosinusitis polyposis (SNOT-22).

Results and conclusion. During dupilumab therapy, in a significant proportion of patients, regardless of the presence or absence of other T2-associated diseases (e.g., AD or rhinosinusitis polyposis), an improvement in asthma was demonstrated as early as in the first 6 months of treatment with dupilumab in all recommended domains for assessing the response to targeted therapy: improving asthma control and respiratory function, reducing the frequency of moderate and severe exacerbations associated with the use of SGCS and/or hospitalization, a positive effect on the quality of life and the comorbid diseases, as well as a cumulative reduction in the need for SGCS.

Keywords: severe asthma, T2-asthma, atopic dermatitis, dupilumab, targeted therapy, biological therapy

For citation: Fomina DS, Fedosenko SV, Bobrikova EN, Chernov AA, Mukhina OA, Lebedkina MS, Karaulov AV, Nurtazina AY, Lysenko MA. Efficacy of dupilumab in real practice in the treatment of severe forms of asthma and atopic dermatitis (comparative retrospective study). *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2023;95(7):568–573. DOI: 10.26442/00403660.2023.07.202309

Введение

В настоящее время для лечения среднетяжелых и тяжелых форм атопического дерматита (АД) и бронхиальной астмы (БА) может быть рекомендовано применение дупилумаба – полностью человеческого моноклонального антитела, направленного против общей α -субъединицы рецепторов интерлейкина (ИЛ)-4 и блокирующего передачу сигналов как от ИЛ-4, так и от ИЛ-13 [1].

Целью исследования стала сравнительная оценка эффективности поддерживающей терапии дупилумабом у больных тяжелой астмой в качестве основной причины назначения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), а также у пациентов с тяжелой БА в сочетании с

АД тяжелого течения, для которых оба заболевания стали причиной назначения таргетной терапии.

Материалы и методы

На базе Московского городского референсного центра аллергологии и иммунологии выполнено ретроспективное сравнительное исследование с участием 115 взрослых пациентов обоего пола, проходивших лечение дупилумабом по поводу неконтролируемой тяжелой БА в качестве основного показателя для инициации таргетной терапии (группа БА; $n=65$) или в связи с сочетанием тяжелой неконтролируемой астмы и тяжелого АД (группа БААД; $n=50$).

Информация об авторах / Information about the authors

Карaulов Александр Викторович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. лаб. иммунопатологии Института молекулярной медицины, зав. каф. клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-1930-5424

Нуртазина Асель Юсуповна – врач – аллерголог-иммунолог ГБУЗ «ГКБ №52», ассистент каф. клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2337-3307

Лысенко Марьяна Анатольевна – д-р мед. наук, глав. врач ГБУЗ «ГКБ №52», проф. каф. общей терапии фак-та дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-6010-7975

Alexander V. Karaulov. ORCID: 0000-0002-1930-5424

Asel Yu. Nurtazina. ORCID: 0000-0002-2337-3307

Mariana A. Lysenko. ORCID: 0000-0001-6010-7975

В исследование включены пациенты из Регистра биологической терапии по профилю аллергологии-иммунологии, получавшие дупилумаб в качестве первого ГИБП на протяжении ≥ 6 мес от момента его инициации. Все пациенты имели плохо контролируемую тяжелую астму (тест по контролю астмы – Asthma Control Test – АСТ < 20 баллов, вопросник контроля астмы – Asthma Control Questionnaire – АСQ5 $> 1,5$ балла) на фоне применения средних/высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов в комбинации с одним или несколькими препаратами базисной терапии, в том числе с зависимостью от применения системных глюкокортикостероидов (СКС) $> 50\%$ времени в году; с ≥ 2 эпизодами обострения БА за предшествующие 12 мес; с признаками Т2-воспаления (эозинофилы крови ≥ 150 кл/мкл, и/или эозинофилы мокроты $\geq 2\%$, и/или оксид азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) ≥ 20 ppb, и/или наличие клинически значимой аллергосенсибилизации – АС), или на момент инициации таргетной терапии находились на регулярном применении СКС.

В группу БААД включались пациенты с БА и сочетанным тяжелым АД (с анамнезом в течение ≥ 1 года, недостаточно контролируемым стандартными поддерживающими препаратами и/или системной терапией циклоспорином А) и требующие назначения ГИБП по двум причинам.

Пациенты получали дупилумаб в виде подкожных инъекций в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата Дупиксент [2]. В обеих группах первое введение осуществлялось в дозе 600 мг однократно и далее по 300 мг каждые 2 нед.

Оценка эффективности терапии дупилумабом через 6 мес лечения осуществлялась на основании достижения контроля БА (АСQ5, АСТ); улучшения функции внешнего дыхания (ФВД); снижения риска обострений БА и потребности в СКС; улучшения качества жизни (вопросник качества жизни у больных астмой – Asthma Questionnaire of Life Quality – AQLQ); влияния на активность биомаркеров Т2-воспаления (FeNO, эозинофилы крови); влияния на течение АД (индекс оценки АД – SCORing Atopic Dermatitis – SCORAD и шкала оценки распространенности и индекса тяжести экземы – Eczema Area and Severity Index – EASI) и полипозного риносинусита – ПРС (тест оценки синоназальных исходов – Sino-Nasal Outcome Test – SNOT-22).

Статистическая обработка данных проводилась непараметрическими методами в программе IBM SPSS Statistics V-23. Данные представлены в виде медианы, интерквартильного размаха. Сравнение количественных и качественных показателей независимых выборок проводилось с использованием U-критерия Манна-Уитни и χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,001$.

Результаты и обсуждение

В исследование включены 115 пациентов (50 пациентов – в группе БААД и 65 больных – в группе БА). Группа БА представлена пациентами более старшего возраста – 53,0 (42,0–63,0) года против 30,5 (22,0–41,5) года в группе БААД ($p < 0,001$).

Пациенты в группе БААД отличались значительно более высоким уровнем общего иммуноглобулина Е (IgE) в сыворотке крови – 2000 (1030–3000) МЕ/мл против 116 (50,38–258) МЕ/мл в группе БА; $p < 0,001$, – а также у них чаще выявлялась сенсибилизация к основным классам аллергенов (табл. 1).

Серологически АС подтверждена у 46,2% пациентов в группе БА и у 98% больных в группе БААД. При этом доля

Таблица 1. Характер подтвержденной АС, непереносимость НПВП и других лекарственных средств

Table 1. Nature of confirmed allergosynthesis, intolerance of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and other drugs

Характеристики	Группа БА	Группа БААД	P_{1-2}
Бытовая АС	21/65 (32,3%)	47/50 (94,0%)	$< 0,001$
Эпидермальная АС	17/65 (26,2%)	47/50 (94,0%)	$< 0,001$
Пыльцевая АС	17/65 (26,2%)	43/50 (86,0%)	$< 0,001$
АС к аллергенам непатогенных плесневых грибов	2/65 (3,1%)	26/50 (52,0%)	$< 0,001$
АС к пищевым аллергенам	1/65 (1,5%)	31/50 (62,0%)	$< 0,001$
Пищевая аллергия:	40/115 (34,8%)	2/65 (3,1%)	$< 0,001$
• Истинная пищевая аллергия	0	15/38 (39,5%)	0,261
• Перекрестная пищевая аллергия	2/2 (100,0%)	23/38 (60,5%)	0,261
Непереносимость НПВП	37/65 (56,9%)	2/50 (4,0%)	$< 0,001$
Непереносимость других лекарственных средств	18/65 (27,7%)	20/50 (40,0%)	0,23

Таблица 2. Значимые коморбидные заболевания, ассоциированные с БА и АД

Table 2. Significant comorbid diseases associated with bronchial asthma and atopic dermatitis

Коморбидная патология	Группа БА	Группа БААД	P_{1-2}
Хроническая крапивница	4/65 (6,2%)	2/50 (4,0%)	0,69
Аллергический ринит	25/65 (38,5%)	49/50 (98,0%)	$< 0,001$
Аллергический риноконъюнктивит	20/65 (30,8%)	48/50 (96,0%)	$< 0,001$
ПРС	62/65 (95,4%)	4/50 (8,0%)	$< 0,001$
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	7/65 (10,8%)	4/50 (8,0%)	0,75
Ангиоотек	1/65 (1,5%)	1/50 (2,0%)	$> 0,9$
Бронхоэктазы	5/65 (7,7%)	0	0,045
Ожирение	18/65 (27,7%)	4/50 (8,0%)	0,009

пациентов с поливалентной АС (≥ 2 класса аллергенов) составила 29,2% в группе БА и 96% в группе БААД; $p < 0,001$ (рис. 1).

В группе БА в 14,2 раза чаще встречалась непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) по сравнению с больными из группы БААД (см. табл. 1).

Пациенты обеих групп характеризовались наличием значимых коморбидных заболеваний (табл. 2).

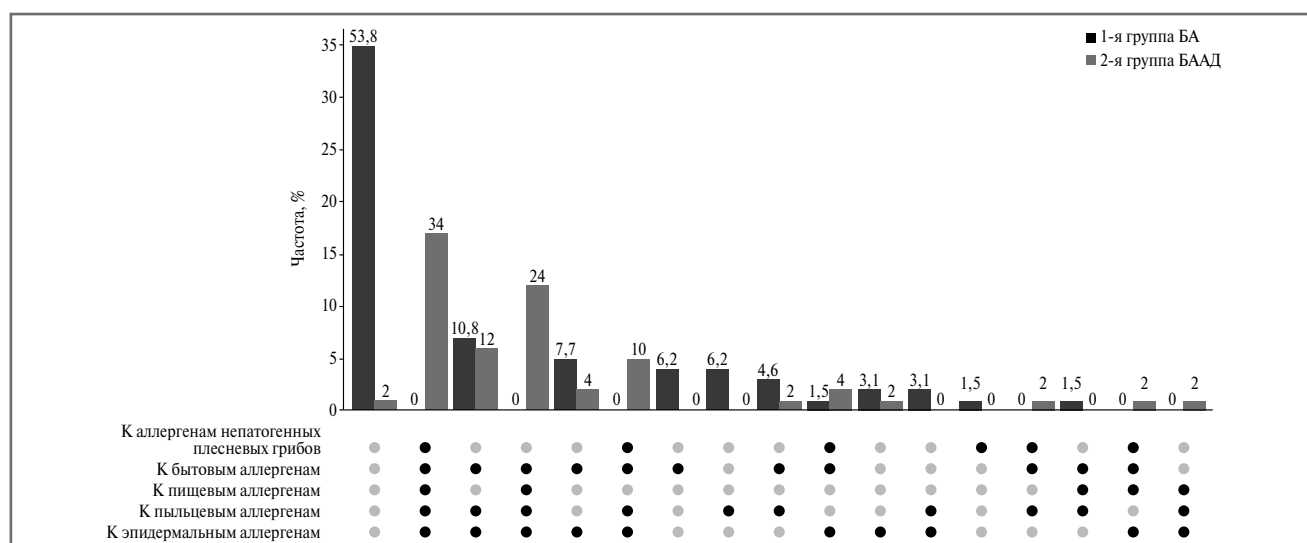


Рис. 1. Частота распространения сенсibilизации к основным классам аллергенов у пациентов в группах БА и БААД. Примечание. Черные точки напротив наименования группы аллергенов означают наличие соответствующей АС.

Fig. 1. Incidence of sensitization to the main classes of allergens in patients in the groups "bronchial asthma" and "bronchial asthma and atopic dermatitis".

В группе БА отмечен высокий уровень коморбидности по ПРС (95,4%), а среднее число предшествующих хирургических вмешательств по поводу ПРС составило $2,8 \pm 3,7$ [медиана 1,0 (1,0–3,8)].

У больных БА и АД значимость аллергии в качестве драйвера тяжести в суммарном бремени коморбидных Т2-ассоциированных заболеваний подчеркнута также более частой встречаемостью аллергического ринита/риноконъюнктивита, поливалентным характером АС (у 96% больных) с чувствительностью нередко к ≥ 4 классам аллергенов (58% пациентов), склонностью к гиперпродукции IgE (в 17 раз выше, чем в группе БА), более молодым возрастом пациентов. Напротив, в группе БА преобладали пациенты более старшего возраста, со склонностью к избыточной массе тела и нередко наличием ожирения, а также характеризующиеся в 14 раз более частой встречаемостью НПВП-непереносимости (у 56% пациентов против 4% в группе БААД), наличием назальных полипов (в 95,4% случаев) и бронхоэктазов (7,7% случаев).

Достижение контроля БА. В исследовании Е. Harvey и соавт. (2020 г.) критерием «супер-ответа» на терапию ГИБП стало значение АСQ5 < 1 балла, а достижение положительного результата регистрировалось при уменьшении АСQ5 на $\geq 0,5$ балла от исходного значения [2]. К. Eger и соавт. (2021 г.) в качестве одного из критериев «супер-ответа» использовали уровень АСQ5 < 1,5 балла [3], А. Menzies-Gow и соавт. (2022 г.) отдельно выделяли пациентов с достигнутым значением АСQ6 $\leq 0,75$ балла [4], а Е. Atayik и соавт. (2022 г.) ориентировались на прирост АСТ на ≥ 6 баллов от исходного значения [5].

В выполненном нами исследовании на момент инициации биологической терапии пациенты в группах БА и БААД характеризовались неконтролируемым течением астмы (табл. 3).

Из табл. 3 очевидно, что через 6 мес лечения дупилумабом в обеих группах зафиксировано сопоставимое и значительное улучшение результатов АСТ и АСQ5 с достижением уровня хорошо контролируемой астмы по АСТ (≥ 20 баллов) и отсутствия неконтролируемой астмы по АСQ5 (< 1,5 балла).

Важно отметить, что 37% больных в группе БА и 47% пациентов в группе БААД продемонстрировали прирост АСТ

на ≥ 6 баллов ($p=0,39$) – так называемые «супер-ответчики» согласно Е. Atayik и соавт. (2022 г.) [5]. Аналогичным образом у 63% пациентов из группы БА и у 46% пациентов из группы БААД зафиксировано снижение результата АСQ5 на $\geq 0,5$ балла ($p=0,29$), что указывает на значимое улучшение контроля над БА – «ответчики» согласно Е. Harvey и соавт. (2020 г.) [2].

Улучшение ФВД. В различных исследованиях эффективность влияния таргетных препаратов на ФВД оценивалась по увеличению объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (пре-ОФV₁), л, на $\geq 20\%$, а в абсолютных величинах – на $\geq 0,1$ л [4] и $\geq 0,5$ л [6] от исходного значения.

В нашем исследовании в обеих группах через 6 мес лечения наблюдалось сопоставимое и статистически значимое ($p < 0,001$) увеличение медианы пре-ОФV₁ в % от должного значения с 79 (60–91) до 87 (69,8–101,3)% в группе БА и с 84 (71–98) до 93 (71,3–96,3)% в группе БААД. При этом 42% больных в группе БА и 50% пациентов в группе БААД достигли увеличения показателя пре-ОФV₁ как минимум на 100 мл ($p=0,48$); а 12% больных БА и 19% пациентов с БА и АД продемонстрировали увеличение значения пре-ОФV₁ на ≥ 500 мл ($p=0,39$) и $\geq 20\%$ ($p=0,41$) от исходного уровня. Доля пациентов с уровнем пре-ОФV₁ $\geq 80\%$ от должного через 6 мес терапии увеличилась в 1,3 раза, составив 64% в группе БА и 73% в группе БААД.

Уменьшение риска обострений БА и снижение потребности в применении СКС. В настоящее время снижение частоты и отсутствие тяжелых обострений астмы рассматривается в качестве критически важных исходов – целей лечения ГИБП [7]. В выполненном нами исследовании за 6 мес терапии дупилумабом обострения астмы зафиксированы у 13,8% пациентов в группе БА и 18% больных в группе БААД ($p=0,59$). Подавляющему числу пациентов в обеих группах (95% в группе БА и 94% в группе БААД) удалось избежать обострений, требующих увеличения/добавления СКС ($p=0,74$). При этом только для 1 (2%) больного из группы БА и 3 (6%) пациентов из группы БААД обострение астмы привело к госпитализации ($p=0,2$).

До назначения терапии дупилумабом 5 пациентов в группе БА и 3 пациента в группе БААД получали СКС

Таблица 3. Достижение контроля БА по данным вопросников ACQ5 и АСТ
Table 3. Achieving bronchial asthma control according to ACQ5 and ACT questionnaires

Параметры эффективности	Группа БА (n=65)			Группа БААД (n=50)			P_{1-2}
	¹ исходно	² через 6 мес	P_{BA}	¹ исходно	² через 6 мес	$P_{БААД}$	
АСТ, баллы	14 (11–19)	21 (16–22)	<0,001	16 (12–21)	21 (18–24)	<0,001	¹ 0,039 ² 0,238
Пациенты с АСТ≥20 баллов	18%	51%	<0,001	20%	70%	<0,001	¹ 0,835 ² 0,111
ACQ5, баллы	2,8 (1,6–3,7)	1,4 (0,75–2,65)	<0,001	2,6 (0,65–3,4)	1,4 (0–2,9)	<0,001	¹ 0,9 ² 0,482
Пациенты с ACQ5<1,5 балла	22%	53%	0,003	24%	54%	0,038	¹ 0,823 ² 0,975
Пациенты с ACQ5<0,75 балла	11%	23%	0,123	20%	31%	0,405	¹ 0,189 ² 0,608

Примечание. Здесь и далее в табл. 4: ¹ p исходно группа БА vs исходно группа БААД, ² p через 6 мес группа БА vs через 6 мес группа БААД.

Таблица 4. Оценка биомаркеров Т2-воспаления
Table 4. Evaluation of biomarkers T2-inflammation

Параметры эффективности	Группа БА (n=65)			Группа БААД (n=50)			P_{1-2}
	исходно	через 6 мес	P_{BA}	исходно	через 6 мес	$P_{БААД}$	
FeNO, ppb	27 (16–51)	16 (12–21)	0,007	22 (11–40)	13 (6–33)	0,008	¹ 0,259 ² 0,602
Пациенты с FeNO<50 ppb	74%	100%	0,016	81%	92%	0,682	¹ 0,448 ² 0,213
Пациенты с FeNO<25 ppb	47%	83%	0,007	56%	70%	0,233	¹ 0,448 ² 0,576
Эозинофилы крови, кл/мкл	460 (260–700)	290 (180–800)	0,867	680 (390–1180)	350 (300–760)	0,06	¹ 0,009 ² 0,334

(преднизолон) на регулярной основе. Спустя 6 мес терапии ГИБП 3 пациента в группе БА и все пациенты из группы БААД отказались от регулярного приема преднизолона.

Улучшение качества жизни. Одной из ключевых целей применения ГИБП у больных тяжелой астмой является обеспечение лучшего качества жизни, недоступного пациентам при неконтролируемом течении заболевания несмотря на применение максимальной оптимизированной стандартной базисной терапии [8].

В выполненном нами исследовании исходно значение AQLQ в группе БА [3,8 (3,1–4,9) балл] было ниже, чем в группе БААД: 4,7 (3,3–5,6) баллов, $p=0,042$. Через полгода на дупилумабе в группе БА отмечено статистически значимое увеличение показателя AQLQ до 5 (4,4–6,2) баллов, $p<0,001$.

При использовании вопросника AQLQ субъективно ощутимому улучшению качества жизни соответствует увеличение результата на $\geq 0,5$ балла [7]. По истечении полугода терапии дупилумабом 31% пациентов из группы БА и 11% пациентов из группы БААД достигли заданного критерия, продемонстрировав значимое улучшение качества жизни, связанного со здоровьем.

Влияние на активность биомаркеров Т2-воспаления. Снижение активности провоспалительных биомаркеров (уровень FeNO, эозинофилы крови и мокроты, уровень общего IgE) на фоне таргетной терапии не является приоритетной целью назначения ГИБП, однако может быть рассмотрено в качестве одного из опорных критериев оценки патогенетической эффективности ГИБП [7].

Исходно 53% больных в группе БА и 44% в группе БААД отличались содержанием оксида азота в выдыхаемом воздухе ≥ 25 ppb. У 26% пациентов в группе БА и у 19% больных из группы БААД зарегистрирован уровень FeNO ≥ 50 ppb. Через 6 мес лечения дупилумабом сопоставимое и статистически значимое уменьшение уровня FeNO зарегистрировано в обеих группах. Так, 100% пациентов в группе БА и 92% больных в группе БААД отличались значением показателя FeNO<50 ppb, а 83 и 70% больных соответственно отличались уровнем FeNO<25 ppb (табл. 4).

На момент инициации терапии дупилумабом группа БААД отличалась более выраженной эозинофилией периферической крови: 680 (390–1180) кл/мкл против 460 (260–700 кл/мкл) в группе БА ($p=0,009$). Известно, что одной из особенностей механизма действия дупилумаба в связи с блокадой эффектов ИЛ-4 и ИЛ-13 является задержка и накопление эозинофилов в кровеносном русле, что может выражаться в увеличении выраженности эозинофилии крови у ряда пациентов [9]. По результатам нашего исследования терапия дупилумабом не привела к увеличению медианы числа эозинофилов крови ни в одной из групп сравнения (см. табл. 4).

Влияние анти-ИЛ-4/13R терапии на коморбидную патологию. Известно, что лечение дупилумабом сопровождается выраженным уменьшением тяжести АД по индексу EASI уже на 16-й неделе лечения, ранним (уже на 2-й неделе использования) уменьшением выраженности зуда [10]. В нашем исследовании в группе БААД отмечено статистическое

значимое ($p < 0,001$) уменьшение тяжести АД со снижением индексов SCORAD в 1,86 раза – с 78 (63–88) до 42 (33–61) баллов – и EASI в 3,5 раза: с 42 (28–57) до 12 (8–24) баллов.

В группе БА у подавляющего числа пациентов (95,4%) на момент инициации таргетной терапии зарегистрировано наличие ПРС. Исходный индекс по вопроснику качества жизни при риносинуситах SNOT-22 в группе БА составил 58 (43–70) баллов, что указывает на наличие выраженного снижения качества жизни в связи с ПРС. Через 6 мес терапии дупилумабом результат по SNOT-22 снизился почти в 2 раза до 30 (18–46) баллов ($p < 0,0001$).

Заключение

В выполненном исследовании у значительной доли пациентов независимо от наличия или отсутствия других Т2-ассоциированных заболеваний (включая АД и ПРС) продемонстрировано улучшение течения астмы уже в первые 6 мес лечения дупилумабом по всем доменам оценки ответа на таргетную терапию – улучшение контроля астмы и ФВД, снижение частоты среднетяжелых и тяжелых обострений, связанных с применением СКС и/или госпитализацией, положительное влияние на качество жизни и течение коморбидных заболеваний, а также снижение потребности в применении СКС.

Информация о раскрытии потенциального конфликта интересов: Д.С. Фомина, С.В. Федосенко и Е.Н. Бобрикова сообщили об оказании оплаченных научно-консультативных услуг для компании «Санофи». Исследование выполнено без сторонней финансовой поддержки.

Information on the disclosure of potential conflict of interest: Daria S. Fomina, Sergey V. Fedosenko, Elena N. Bobrikova reported on the provision of paid scientific advisory services for the company Sanofi. The study was carried out without external financial support.

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

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

Источник финансирования. В исследовании использовался метод аллергодиагностики с микрочипами за счет гранта Российского научного фонда №23-75-30016, <https://rscf.ru/project/23-75-30016/>

Funding source. The study used the method of allergy and microchip with a grant from the Russian Scientific Fund №23-75-30016, <https://rscf.ru/project/23-75-30016/>

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

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

Список сокращений

АД – atopический дерматит
АС – аллергосенсибилизация
БА – бронхиальная астма
ГИБП – генно-инженерный биологический препарат
ИЛ – интерлейкин
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
пре-ОФВ₁ – пре-объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
ПРС – полипозный риносинусит
СКС – системные глюкокортикостероиды

ФВД – функция внешнего дыхания
ACQ5 (Asthma Control Questionnaire) – вопросник контроля астмы
ACT (Asthma Control Test) – тест по контролю астмы
AQLQ (Asthma Questionnaire of Life Quality) – вопросник качества жизни у больных астмой
FeNO – оксид азота в выдыхаемом воздухе
IgE – иммуноглобулин E
SNOT-22 (Sino-Nasal Outcome Test) – тест оценки сино-назальных исходов

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2486–96. DOI:10.1056/NEJMoa1804092
2. Harvey ES, Langton D, Katelaris C, et al. Mepolizumab effectiveness and identification of super-responders in severe asthma. *Eur Respir J.* 2020;55(5):1902420. DOI:10.1183/13993003.02420-2019
3. Eger K, Kroes JA, Ten Brinke A, Bel EH. Long-Term Therapy Response to Anti-IL-5 Biologics in Severe Asthma-A Real-Life Evaluation. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(3):1194–200. DOI:10.1016/j.jaip.2020.10.010
4. Menzies-Gow A, Hoyte FL, Price DB, et al. Clinical Remission in Severe Asthma: A Pooled Post Hoc Analysis of the Patient Journey with Benralizumab. *Adv Ther.* 2022;39(5):2065–84. DOI:10.1007/s12325-022-02098-1
5. Atayık E, Aytekin G. A Single Center Experience of Super-Responders Among Severe Asthma Patients Receiving Treatment with Mepolizumab. *Turk Thorac J.* 2022;23(5):348–54. DOI:10.5152/TurkThoracJ.2022.22023
6. Calzetta L, Rogliani P. Letter to the Editor Regarding "Clinical Remission in Severe Asthma: A Pooled Post Hoc Analysis of the Patient Journey with Benralizumab". *Adv Ther.* 2022;39(8):3857–61. DOI:10.1007/s12325-022-02213-2
7. Marks GB, Dunn SM, Woolcock AJ. An evaluation of an asthma quality of life questionnaire as a measure of change in adults with asthma. *J Clin Epidemiol.* 1993;46(10):1103–11. DOI:10.1016/0895-4356(93)90109-e
8. Agache I, Akdis CA, Akdis M, et al. Biologicals Guidelines-Recommendations for severe asthma. *Allergy.* 2021;76(1):14–44. DOI:10.1111/all.14425
9. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med.* 2018;378:2475–85. DOI:10.1056/NEJMoa1804093
10. de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol.* 2018;178(5):1083–101. DOI:10.1111/bjd.16156

Статья поступила в редакцию /
The article received: 28.06.2023



Разрыв свободной стенки правого желудочка при транскатетерной имплантации окклюдера у пациента с постинфарктным разрывом межжелудочковой перегородки и COVID-19-ассоциированным миокардитом

Д.В. Певзнер^{✉1}, Т.С. Сухина¹, Е.Н. Ануфриев¹, Н.С. Кострица¹, Э.А. Аветисян¹, В.Н. Шитов¹, Э.В. Курилина¹, А.Г. Осиев², Е.В. Меркулов¹, А.С. Терешенко¹, С.А. Бойцов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия; ²АО ГК «МЕДСИ», Москва, Россия

Аннотация

Разрыв межжелудочковой перегородки (МЖП) представляет собой редкое механическое осложнение инфаркта миокарда, ассоциированное с высокой летальностью. Данный клинический пример демонстрирует случай постинфарктного разрыва МЖП после перенесенной вирусной пневмонии, вызванной COVID-19, осложнившегося развитием кардиогенного шока. Выполнена эндоваскулярная имплантация окклюдера МЖП, процедура осложнилась разрывом свободной стенки правого желудочка. При патологоанатомическом исследовании выявлены признаки воспаления и некроза миокарда, в соответствии с далласскими критериями установлен диагноз COVID-ассоциированного миокардита. Показано, что пандемия COVID-19 способствовала увеличению сердечно-сосудистой смертности, что, как правило, связывают с сокращением ресурсов для оказания своевременной специализированной кардиологической помощи, а также поздним обращением пациентов за помощью. Тем не менее немаловажным фактором могут быть также сердечно-сосудистые осложнения COVID-19. Необходимы дополнительные исследования для понимания механизмов и отдаленных последствий сердечно-сосудистых осложнений COVID-19 с целью своевременного их выявления и оптимизации тактики ведения.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, разрыв межжелудочковой перегородки, COVID-19-ассоциированный миокардит, COVID-19

Для цитирования: Певзнер Д.В., Сухина Т.С., Ануфриев Е.Н., Кострица Н.С., Аветисян Э.А., Шитов В.Н., Курилина Э.В., Осиев А.Г., Меркулов Е.В., Терешенко А.С., Бойцов С.А. Разрыв свободной стенки правого желудочка при транскатетерной имплантации окклюдера у пациента с постинфарктным разрывом межжелудочковой перегородки и COVID-19-ассоциированным миокардитом. Терапевтический архив. 2023;95(7):574–579. DOI: 10.26442/00403660.2023.07.202330

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

CASE REPORT

Right ventricle free wall rupture during transcatheter occluder implantation in a patient with postinfarction rupture of the interventricular septum and COVID-19-associated myocarditis. Case report

Dmitry V. Pevzner^{✉1}, Tatiana S. Sukhinina¹, Egor N. Anufriev¹, Natalia S. Kostritca¹, Eric A. Avetisyan¹, Victor N. Shitov¹, Ella V. Kurilina¹, Aleksandr G. Osiev², Evgeny V. Merkulov¹, Andrew S. Tereshchenko¹, Sergey A. Boytsov¹

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

²MEDSI Group of Companies, Moscow, Russia

Abstract

Intraventricular septum rupture is a rare mechanic complication of myocardial infarction associated with high mortality. This case describes STEMI in recovered patient after COVID 19 associated pneumonia, which was complicated by ventricular septum rupture followed by cardiogenic shock. It was managed by percutaneous occluder implantation. The procedure was complicated by right ventricular wall rupture. Postmortem examination of myocardium showed the signs of inflammation infiltrate and myocyte necrosis, according to histopathological Dallas criteria diagnosis of COVID-19 associated myocarditis was established. The COVID-19 pandemic has contributed to increasing cardiovascular mortality. This is typically attributed to diminishing resources for timely and appropriate medical care, and patients' late presentations for fear of contracting the infection. Cardiovascular complication of COVID-19 may be another contributing factor. Further research is needed to improve our understanding of the mechanisms and long-term sequelae of myocardium damage in COVID-19, to optimize treatment strategy and subsequent follow-up in such patients.

Keywords: myocardial infarction, ventricular septum rupture, COVID-19 associated myocarditis, COVID-19

For citation: Pevzner DV, Sukhinina TS, Anufriev EN, Kostritca NS, Avetisyan EA, Shitov VN, Kurilina EV, Osiev AG, Merkulov EV, Tereshchenko AS, Boytsov SA. Right ventricle free wall rupture during transcatheter occluder implantation in a patient with postinfarction rupture of the interventricular septum and COVID-19-associated myocarditis. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(7):574–579. DOI: 10.26442/00403660.2023.07.202330

Информация об авторах / Information about the authors

✉Певзнер Дмитрий Вольфович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., зав. блоком интенсивной терапии отд. неотложной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». E-mail: pevsner@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5290-0065

Сухина Татьяна Сергеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. неотложной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0002-5509-6623

✉Dmitry V. Pevzner. E-mail: pevsner@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5290-0065

Tatiana S. Sukhinina. ORCID: 0000-0002-5509-6623

Введение

Разрыв межжелудочковой перегородки (МЖП) – это редкое механическое осложнение инфаркта миокарда (ИМ), сопровождающееся высокой летальностью [1]. В отсутствие реперфузионной терапии разрыв МЖП развивается в 1–2% случаях ИМ [2]. При проведении первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и тромболизиса частота данного осложнения составляет 0,17–0,31% [3]. Смертность среди пациентов с разрывом МЖП остается высокой (41–80%) и существенно не меняется в течение последних нескольких десятилетий [3].

Своевременная диагностика внутрисердечного разрыва является ключевым фактором выбора успешной тактики лечения. У всех пациентов с острым ИМ следует проводить оценку возможных механических осложнений [2] при объективном осмотре и трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ).

Хирургическое закрытие дефекта МЖП является методом выбора, однако его сроки остаются предметом дискуссии. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента *ST* раннее хирургическое вмешательство ассоциировано с высоким риском повторного разрыва и высокой летальностью, достигающей 20–40%. Отсроченная операция позволяет легче восстановить перегородку в рубцовой ткани, но несет в себе риск увеличения размеров дефекта и смерти во время ожидания операции [1]. У пациентов с разрывом МЖП, находящихся на медикаментозной терапии, летальность составляет 24% через 72 ч и увеличивается до 75% через 3 нед [4]. В ранние сроки ИМ хирургическое вмешательство обычно проводится у более тяжелой категории больных, как правило, с

выраженной гемодинамической нестабильностью, что может увеличивать летальность [4].

В последние годы у больных высокого риска для закрытия дефекта МЖП используется транскатетерная имплантация окклюдера (ТКИО) в качестве альтернативы открытой операции для полного закрытия дефекта либо в качестве метода стабилизации гемодинамики, для уменьшения сброса крови слева направо с целью проведения последующего отсроченного хирургического вмешательства [5]. В 10–25% случаев после ТКИО сохраняется сброс крови [1].

Эндоваскулярное лечение разрывов МЖП предпочтительнее проводить при дефектах менее 1,5 см в диаметре, что обусловлено имеющимися размерами устройств и размерами МЖП [1, 2]. Выполнить ТКИО передних (расположенных апикальней) дефектов МЖП значительно легче, чем задненижних (базальных) [2]. В литературе описано использование различных типов устройств для ТКИО при разрывах МЖП. В частности, большинство исследований описывает использование Amplatzer трех типов – окклюдер дефекта межпредсердной перегородки (ОМПП или ASD), мышечный окклюдер МЖП (мМЖП) и постинфарктный мышечный окклюдер МЖП (ПИ-мМЖП). ОМПП не является лучшим вариантом, особенно в острой фазе ИМ [6]. Конструкция ОМПП обладает высокой податливостью и не предназначена для закрытия дефектов с высоким градиентом давления. Его использование при разрывах МЖП часто не приводит к достаточной окклюзии разрыва МЖП [7]. ММЖП и ПИ-мМЖП показали лучшие результаты [8]. Наибольший успех продемонстрировал ПИ-мМЖП [9]. У этого устройства шире талия, больше диски и плотнее конструкция, что ведет к более быстрой

Информация об авторах / Information about the authors

Ануфриев Егор Николаевич – врач-кардиолог отд. неотложной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0002-9660-9851

Кострица Наталья Сергеевна – врач-ординатор отд. неотложной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0002-8746-8727

Аветисян Эрик Арменович – врач-кардиолог отд. неотложной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0002-0331-2179

Шитов Виктор Николаевич – врач-кардиолог блока интенсивной терапии отд. неотложной кардиологии, врач ультразвуковой диагностики ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0002-8878-7340

Курилина Элла Владимировна – зав. отд.-нием патанатомии ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0002-3208-534X

Осиев Александр Григорьевич – д-р мед. наук, проф., зав. отд.-нием рентгенхирургии АО ГК «МЕДСИ». ORCID: 0000-0001-5263-0387

Меркулов Евгений Владимирович – д-р мед. наук, ст. науч. сотр., зав. 1-м отд.-нием рентгенхирургических методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0001-8193-8575

Терешенко Андрей Сергеевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0002-4198-0522

Бойцов Сергей Анатольевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0001-6998-8406

Egor N. Anufriev. ORCID: 0000-0002-9660-9851

Natalia S. Kostritca. ORCID: 0000-0002-8746-8727

Eric A. Avetisyan. ORCID: 0000-0002-0331-2179

Victor N. Shitov. ORCID: 0000-0002-8878-7340

Ella V. Kurilina. ORCID: 0000-0002-3208-534X

Aleksandr G. Osiev. ORCID: 0000-0001-5263-0387

Evgeny V. Merkulov. ORCID: 0000-0001-8193-8575

Andrew S. Tereshchenko. ORCID: 0000-0002-4198-0522

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

окклюзии над более широкой септальной областью [7]. Устройство выпускается в размерах от 16 до 24 мм с шагом 2 мм. Диаметры используемых устройств должны значительно превышать размер дефекта МЖП, что особенно важно при закрытии разрыва в острой фазе ИМ. Талия окклюдера должна превосходить растянутый диаметр дефекта на 4 мм и выше [6]. Некоторые авторы утверждают, что при закрытии разрыва МЖП в острой стадии ИМ оптимальный диаметр окклюдера должен быть в 2 раза больше измеренного размера дефекта или по крайней мере больше на 10 мм [7]. Несмотря на очевидные преимущества ПИ-мЖП, продемонстрировано успешное чрескожное закрытие постинфарктных разрывов МЖП и двумя другими типами устройств [7]. Тактику лечения постинфарктного разрыва МЖП, метод и сроки хирургического вмешательства определяет мультидисциплинарная команда (Heart Team), включающая кардиолога, кардиоторакального и эндоваскулярного хирурга, анестезиолога-реаниматолога. Перед принятием решения желательно проведение чреспищеводной ЭхоКГ или мультиспиральной компьютерной томографии для определения анатомии дефекта.

В данном клиническом случае представлен больной с кардиогенным шоком на фоне трансмурального переднего ИМ, сопровождавшегося разрывом МЖП. Одной из вероятных причин разрыва стенки правого желудочка рассматривается COVID-19-ассоциированный миокардит.

Клинический случай

У пациента 68 лет с артериальной гипертонией 14.01.2021 в 15:00 впервые развилась давящая боль за грудиной без иррадиации, сопровождавшаяся выраженной слабостью, холодным потом. На электрокардиограмме (ЭКГ), снятой через час бригадой скорой медицинской помощи, – элевация сегмента ST во всех грудных отведениях до 0,7 мВ. Заподозрен ИМ с подъемом сегмента ST. Учитывая недоступность ЧКВ-центра, принято решение о проведении тромболитической терапии. Догоспитально введена тенектеплаза 7000 Ед. ЭКГ после тромболиза – без признаков реперфузии.

Пациент госпитализирован в региональный сосудистый центр. В связи с отсутствием признаков реперфузии на ЭКГ выполнена экстренная коронароангиография (КАГ), при которой выявлена окклюзия передней нисходящей артерии (ПНА) в проксимальном сегменте. Одномоментно выполнено ЧКВ со стентированием ПНА двумя стентами с лекарственным покрытием (рис. 1, 2). Процедура прошла без осложнений, кровотока по ПНА после вмешательства – TIMI III. По данным ЭКГ после вмешательства отмечаются признаки реперфузии в виде снижения элеваций сегмента ST.

На следующий день выполнена ЭхоКГ, при которой впервые выявлен дефект МЖП в области верхушки диаметром 13 мм со сбросом крови слева направо (рис. 3). Фракция выброса левого желудочка – 42,4%, акинез верхушечных сегментов всех стенок.

В дальнейшем отмечалось клиническое ухудшение состояния в виде развития отека легких, развития почечного повреждения, печеночной недостаточности, потребности в инотропной поддержке добутамином.

Для дальнейшего лечения и решения вопроса о проведении операции больной переведен в палату реанимации и интенсивной терапии 1-го кардиологического отделения ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». При осмотре наблюдались признаки левожелудочковой сердечной недостаточности, десатурация до 79%, гипотония, тахикардия, требовавшие инотропной и вазопрессорной поддержки.

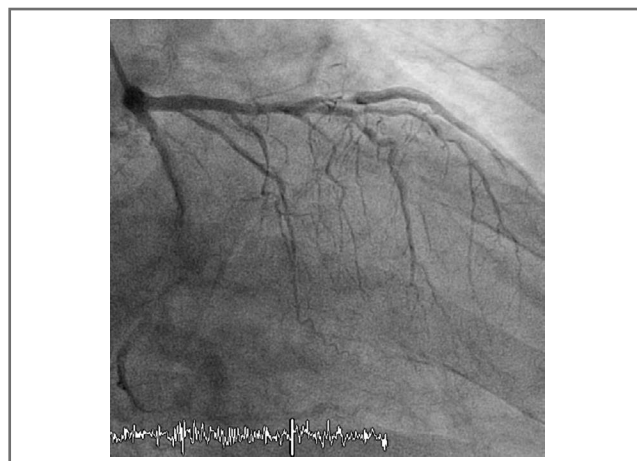


Рис. 1. КАГ: до ЧКВ.

Fig. 1. Coronary angiography: before percutaneous coronary intervention.

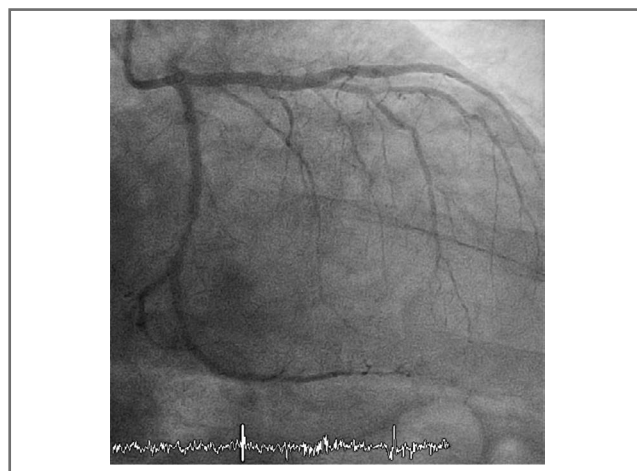


Рис. 2. КАГ: после ЧКВ.

Fig. 2. Coronary angiography: after percutaneous coronary intervention.

Выявлены признаки полиорганной недостаточности. В анализах крови отмечалось повышение печеночных ферментов [аланинаминотрансфераза – 174 Ед/л, аспартатаминотрансфераза – 187 ЕД/л, билирубин – до 43,2 мкмоль/л, мочевины – 42 ммоль/л, креатинин – 221 мкмоль/л (СКД EPI – 25 мл/мин/1,73 м²)]. В общем анализе крови – лейкоцитоз до 25×10^9 /л, нейтрофилы – 20 тыс./мкл, моноциты – 2,34 тыс./мкл, гемоглобин – 12,06 г/дл. При исследовании газов артериальной крови обнаружен компенсированный лактат ацидоз: pH – 7,435, pCO_2 – 19,3, pO_2 – 67, BE – 9, HCO_3^- – 13,0, sO_2 – 94, Lac – 4,57.

Учитывая тяжесть состояния пациента, консилиумом Heart Team принято решение об экстренном выполнении закрытия разрыва МЖП эндоваскулярным путем. Пациент переведен в рентгеноперационную. Продолжалась вазопрессорная поддержка норадреналином. Проведена вентрикулография. Определен размер разрыва МЖП – 2,1 см. Выполнено эндоваскулярное закрытие МЖП ОМПП – Flex II ASD Occluder (рис. 4). При ультразвуковом контроле положение окклюдера удовлетворительное, определялся минимальный парепротезный сброс крови слева направо, в полости перикарда свободной жидкости не выявлено. Гемодинамические

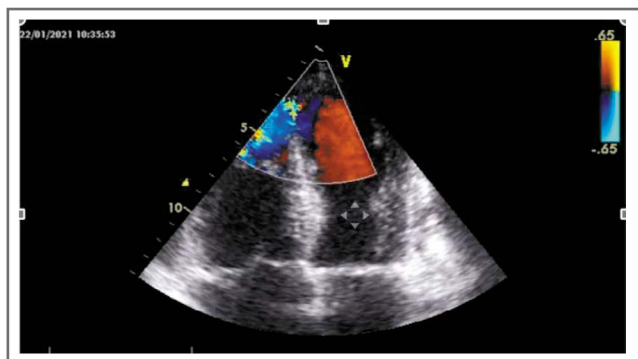


Рис. 3. Дефект МЖП по данным ЭхоКГ в четырехкамерной позиции.

Fig. 3. Ventricular septal defect visualized by echocardiography in the four-chamber view.

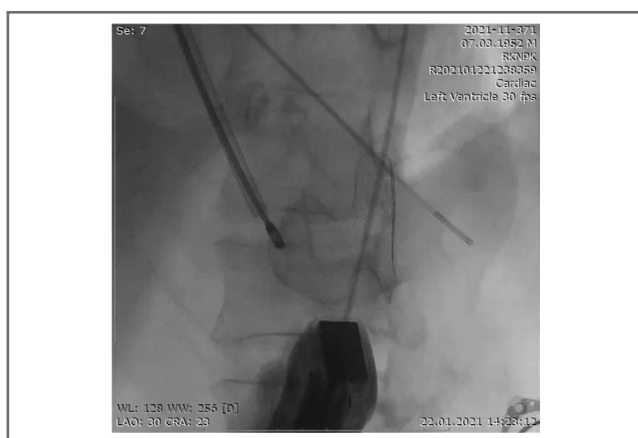


Рис. 4. Установка окклюдера МЖП.

Fig. 4. Ventricular septal occluder implantation.

показатели в пределах нормальных значений (артериальное давление – АД – 105/70 мм рт. ст., среднее – АД 71 мм рт. ст.). Однако во время осуществления гемостаза и наложения давящих повязок у больного наблюдались внезапная остановка дыхания, электромеханическая диссоциация с переходом в асистолию. Проводились реанимационные мероприятия, включая искусственную вентиляцию легких, в течение 35 мин. При повторном ЭхоКГ-контроле – окклюдер стоит в прежней позиции, в полости перикарда визуализируется большое количество свободной жидкости со сдавлением правых камер сердца. Выполнен перикардиоцентез, начато удаление крови из полости перикарда со скоростью активного удаления более 100 мл/мин. При ультразвуковом контроле в полости перикарда сохранялось прежнее количество жидкости.

Через 35 мин сохранялась стойкая асистолия, отсутствовали самостоятельное дыхание, арефлексия. В связи с неэффективными реанимационными мероприятиями в течение 35 мин констатируется смерть пациента.

При проведении патологоанатомического исследования выявлен выраженный отек стромы миокарда с воспалительной лимфоцитарной инфильтрацией. Гистологическая картина соответствовала иммунологическим критериям острого миокардита (≥ 14 лейкоцитов/мм², включая до 4 моноцитов/мм², при наличии CD3-положительных Т-лимфоцитов в количестве ≥ 7 клеток на мм²) и далласским критериям миокардита (рис. 5). Помимо этого выявлена полисегментарная пневмония в стадии организации.

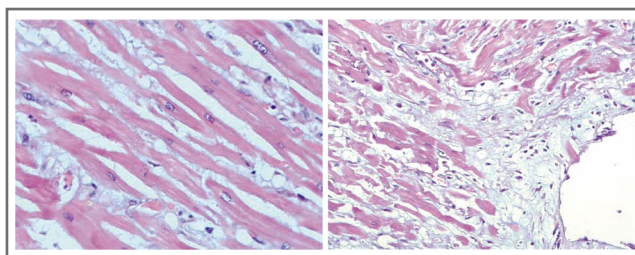


Рис. 5. Значительный отек стромы миокарда, лейкоцитарная инфильтрация.

Fig. 5. Pronounced myocardial stromal edema, leukocyte infiltration.

Из анамнеза известно, что за 2 мес до описанной госпитализации больной перенес двустороннюю вирусную SARS-CoV-2-полисегментарную пневмонию. При поступлении в ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» выполнен иммуноферментный анализ: иммуноглобулин М SARS-CoV-2 – 4,895 ($>1,21$ положительный), иммуноферментный анализ: иммуноглобулин G SARS-CoV-2 – 16,2, при полимеразной цепной реакции ПНК SARS-CoV-2 не обнаружена.

Таким образом, выявленные изменения соответствовали патологоанатомическому диагнозу – «перенесенная новая коронавирусная инфекция. Двусторонняя полисегментарная пневмония в стадии организации. Вирусный миокардит с васкулитом и очаговым некрозом кардиомиоцитов».

Обсуждение

Лечение разрыва МЖП сводится к комбинации терапевтического и хирургического подходов. Основным направлением медикаментозной терапии является снижение постнагрузки с целью уменьшения сброса слева направо и увеличения сердечного выброса при помощи вазодилаторов, таких как нитроглицерин или нитропруссид натрия, предпочтительно с проведением гемодинамического мониторинга [4]. Для поддержания адекватного сердечного выброса могут быть необходимы инотропные препараты. Для снижения постнагрузки и увеличения сердечного выброса можно использовать механическую поддержку кровообращения [3].

В представленном клиническом случае мультидисциплинарной командой принято решение о проведении ТКМО в связи с прогрессирующим ухудшением состояния пациента, усугублением явлений кардиогенного шока, высоким риском оперативного лечения с использованием аппарата искусственного кровообращения. От механической поддержки кровообращения решено воздержаться из-за высокого риска кровотечений на фоне тройной антитромботической терапии, большого количества сосудистых доступов. Кроме того, ее инициация привела бы к потере времени в условиях декомпенсации состояния больного. В связи с достаточно большим размером дефекта – 21 мм – выбран окклюдер ОМПП (ASD). Максимально возможный размер окклюдера ОМПП – 40 мм, мМЖП и ПИ-мМЖП – 24 мм. Несмотря на очевидные преимущества ПИ-мМЖП, в нашем случае имплантация такого устройства сопряжена с высоким риском развития резидуального сброса и дислокации окклюдера. ТКМО допустима при размерах дефекта МЖП до 35 мм. Н. Thiele и соавт. одними из первых опубликовали данные об использовании ТКМО для экстренного лечения разрывов МЖП в остром периоде ИМ. Попытка ТКМО выполнена у 29 пациентов, 16 из которых

находились в состоянии кардиогенного шока. До настоящего времени это исследование остается одним из наиболее крупных по числу пациентов, которым ТКМО проводилась в остром периоде ИМ. Использовались различные типы окклюдеров в зависимости от размера и морфологии дефектов [5]. Четверо больных умерли до завершения имплантации устройства. Из 25 пациентов, которым имплантировали окклюдер, 7 установили ОМПП и 18 – окклюдеры МЖП. Через 730 дней наблюдения 8 пациентов живы, 3 из них имплантирован ОМПП. Высокая смертность обусловлена выбранной категорией больных. При больших размерах дефекта имплантация ОМПП представляется оправданной.

Осложнениями ТКМО являются дислокация устройства, эмболизация, остаточный гемодинамически значимый сброс крови слева направо, аритмии, гемолиз, развитие трикуспидальной недостаточности вследствие разрыва хорды [6, 10]. При использовании ОМПП часто сохраняется остаточное шунтирование крови, что может потребовать последующей операции с использованием аппарата искусственного кровообращения. В ряде случаев сохраняющееся шунтирование крови из-за дисфункции или частичной дислокации устройства ведет к инфекционному эндокардиту [11]. Иногда ТКМО осложняется разрывом свободной стенки ЛЖ и тампонадой сердца во время манипуляции или в ближайшем послеоперационном периоде. Этому может способствовать увеличение размеров дефекта МЖП при имплантации устройства и некротизированная ткань ЛЖ [11]. У нашего пациента процедура осложнилась разрывом стенки ПЖ, не вовлеченной в ИМ, несмотря на оптимальную позицию окклюдера по данным ЭхоКГ и вентрикулографии. На основании данных патологоанатомического исследования мы предполагаем, что этому способствовало воспаление миокарда вирусного генеза, вероятней всего, связанное с перенесенной ранее COVID 19-ассоциированной инфекцией. По данным литературы, в редких случаях острый миокардит может осложняться разрывом миокарда [11–14]. В частности, описана смерть 66-летней женщины от тампонады сердца. Прижизненно ей ставился диагноз острого ИМ, проводилась тромболитическая терапия. На КАГ выявлены неизменные коронарные артерии. Больная умерла от разрыва свободной стенки ЛЖ. При патологоанатомическом исследовании выявлены признаки острого некротизирующего эозинофильного миокардита [12].

В настоящее время возможность развития COVID-19-ассоциированного миокардита не вызывает сомнений [15, 16]. В основе его патогенеза аналогично патогенезу других вирусных миокардитов лежит как непосредственное повреждение миоцитов при цитокинном шторме, так и цитотоксичность, опосредованная Т-лимфоцитами [15, 17].

Частота встречаемости вирусного миокардита среди пациентов с новой коронавирусной инфекцией отличается в различных исследованиях: так, в раннем сообщении E. Driggin и соавт. сообщается, что 7% летальных исходов у пациентов с COVID-19 связаны с вирусным миокардитом [18]. Другие сообщения говорят о том, что 5–25% пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, имели повышенный уровень тропонина Т, что, однако, нельзя считать непосредственным отражением частоты встречаемости COVID-19-ассоциированного миокардита. При проведении патологоанатомических исследований или миокардиальных биопсий при COVID-19 признаки миокардита находят в 4,5–7,2% [16].

В настоящее время известно, что COVID-19 может быть триггером других острых сердечно-сосудистых заболева-

ний, в том числе обострения ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, нарушений ритма сердца, а также развития тромбозов и тромбоэмболических осложнений, острого ИМ за счет тромбоза как измененных, так и неизмененных коронарных артерий [19–22]. У больных COVID-19 возможно также развитие стресс-индуцированной кардиомиопатии Такоцубо, острого перикардита [19], сепсис-ассоциированной кардиомиопатии. При этом клиническая картина COVID-19 может маскировать течение различных сердечно-сосудистых осложнений, в том числе ИМ, затрудняя их своевременную диагностику [23].

Таким образом, своевременная диагностика и лечение сердечно-сосудистых осложнений имеют большое значение у пациентов с COVID-19 независимо от тяжести течения коронавирусной инфекции. В частности, может быть рациональным проведение рутинного лабораторного исследования на маркеры повреждения миокарда (высокочувствительные тропонины, мозговой натрийуретический пептид), а в случае подозрения на наличие миокардита – выполнение ЭхоКГ и магнитно-резонансной томографии сердца с внутривенным контрастированием [15, 24].

В данном случае своевременная диагностика миокардита и ишемической болезни сердца у пациента со среднетяжелым течением коронавирусной инфекции, возможно, предотвратила бы развитие таких фатальных осложнений, как трансмуральный ИМ, последующий разрыв МЖП, а также разрыв свободной стенки ПЖ.

Заключение

Разрыв МЖП является редким, но потенциально фатальным осложнением трансмурального ИМ. В данном клиническом примере развитию этого осложнения могли способствовать поздняя реваскуляризация и наличие у пациента вирусного миокардита. Для гемодинамически нестабильных пациентов с ранними сроками после ИМ и высокими рисками хирургического вмешательства ТКМО может стать спасительной процедурой. Разрыв свободной стенки ПЖ в данном клиническом примере, вероятнее всего, обусловлен вирусным миокардитом.

Таким образом, новая коронавирусная инфекция может стать причиной или триггером большого количества сердечно-сосудистых патологических процессов, включая вирусный миокардит, ИМ, а также сочетания различных осложнений, что требует кардиологической настороженности при ведении таких пациентов.

Работа выполнена в отделе неотложной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е. И. Чазова» Минздрава России.

The study was done in the Chazov National Medical Research Center of Cardiology, emergency department of cardiology, Moscow, Russia.

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.

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

Список сокращений

АД – артериальное давление

ИМ – инфаркт миокарда

КАГ – коронароангиография

МЖП – межжелудочковая перегородка

мМЖП – мышечный окклюдер межжелудочковой перегородки

ОМПП – окклюдер дефекта межпредсердной перегородки

ПИ-мМЖП – постинфарктный мышечный окклюдер межжелудочковой перегородки

ПНА – передняя нисходящая артерия

ТКИО – транскатетерная имплантация окклюдера

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

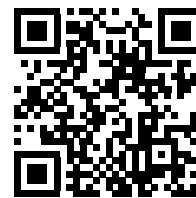
ЭКГ – электрокардиограмма

ЭхоКГ – эхокардиография

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mubarik A, Iqbal AM. Ventricular Septal Rupture. 2022 Feb 14. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
- Birnbaum Y, Fishbein MC, Blanche C, Siegel RJ. Ventricular septal rupture after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002;347(18):1426-32. DOI:10.1056/NEJMra020228
- Jones BM, Kapadia SR, Smedira NG, et al. Ventricular septal rupture complicating acute myocardial infarction: a contemporary review. *Eur Heart J*. 2014;35(31):2060-8. DOI:10.1093/eurheartj/ehu248
- Mahajan K, Shah N, Patel H. Post Infarct Ventricular Septal Rupture. 2021 Sep 28. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
- Thiele H, Kaulfersch C, Daehner I, et al. Immediate primary transcatheter closure of postinfarction ventricular septal defects. *Eur Heart J*. 2009;30(1):81-8. DOI:10.1093/eurheartj/ehn524
- Faccini A, Butera G. Techniques, Timing, and Prognosis of Transcatheter Post Myocardial Infarction Ventricular Septal Defect Repair. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(7):59. DOI:10.1007/s11886-019-1142-8
- Risseuw F, Diebels I, Vandendriessche T, et al. Percutaneous occlusion of post-myocardial infarction ventricular septum rupture. *Neth Heart J*. 2014;22(2):47-51. DOI:10.1007/s12471-013-0498-4
- Shabestari MM, Ghaderi F, Hamedanchi A. Transcatheter Closure of Post-infarction Ventricular Septal Defect: A Case Report and Review of Literature. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2015;7(2):75-7. DOI:10.15171/jcvtr.2015.17
- Holzer R, Balzer D, Amin Z, et al. Transcatheter closure of postinfarction ventricular septal defects using the new Amplatzer muscular VSD occluder: Results of a U.S. Registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2004;61(2):196-201. DOI:10.1002/ccd.10784
- Dawson AG, Williams SG, Cole D. Does the placement of an Amplatzer septal occluder device confer benefit in patients with a post-infarction ventricular septal defect? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;19(6):1040-7. DOI:10.1093/icvts/ivu293
- Shahreyar M, Akinseye O, Nayyar M, et al. Post-Myocardial Infarction Ventricular Septal Defect: A Comprehensive Review. *Cardiovasc Revasc Med*. 2020;21(11):1444-9. DOI:10.1016/j.carrev.2018.11.017
- Fragkouli K, Mitselou A, Boumba V, et al. An autopsy case of necrotizing eosinophilic myocarditis causing left ventricular wall rupture. *Forensic Sci Med Pathol*. 2011;7(4):350-4. DOI:10.1007/s12024-011-9235-8
- Kondo T, Nagasaki Y, Takahashi M, et al. An autopsy case of cardiac tamponade caused by a ruptured ventricular aneurysm associated with acute myocarditis. *Leg Med (Tokyo)*. 2016;18:44-8. DOI:10.1016/j.legalmed.2015.12.002
- Stock E, Lubbe T. Rupture of the right ventricle in acute myocarditis. *Br Heart J*. 1968;30(1):135-7. DOI:10.1136/hrt.30.1.135
- Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1463-71. DOI:10.1016/j.hrthm.2020.05.001
- Greenberg A, Pemmasani G, Yandrapalli S, Frishman WH. Cardiovascular and Cerebrovascular Complications With COVID-19. *Cardiol Rev*. 2021;29(3):143-9. DOI:10.1097/CRD.0000000000000385
- Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. 2014;124:188-95. DOI:10.1182/blood-2014-05-552729
- Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(18):2352-71. DOI:10.1016/j.jacc.2020.03.031
- Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(5):259-60. DOI:10.1038/s41569-020-0360-5
- Rey JR, Jiménez Valero S, Poveda Pinedo D, et al. COVID-19 y trombosis simultánea en dos arterias coronarias [COVID-19 and simultaneous thrombosis of two coronary arteries]. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73(8):676-8. DOI:10.1016/j.recesp.2020.05.004
- Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, et al. ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 – A Case Series. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2478-80. DOI:10.1056/NEJMc2009020
- Lang JP, Wang X, Moura FA, et al. A current review of COVID-19 for the cardiovascular specialist. *Am Heart J*. 2020;226:29-44. DOI:10.1016/j.ahj.2020.04.025
- Lakhdar S, Buttar Ch, Perez L, et al. ST Elevation Myocardial Infarction in Patients with COVID-19: Case Series. *EMJ*. 2022;7:38-46.
- Kociol RD, Cooper LT, Fang JC, et al. American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology. Recognition and Initial Management of Fulminant Myocarditis: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(6):e6992. DOI:10.1161/CIR.0000000000000745

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.06.2022



OMNIDOCTOR.RU

Железодефицитная анемия у пациентки с наследственной геморрагической телеангиоэктазией

М.А. Моздон^{✉1}, Р.В. Пономарев¹, Н.В. Цветаева¹, А.В. Шабрин^{2,3}, Е.И. Ермаченкова², С.Е. Ларичев^{2,3}, Е.А. Лукина¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия;

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

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

Аннотация

Болезнь Рандю–Ослера–Вебера, или наследственная геморрагическая телеангиоэктазия (НГТ) – редкое генетическое заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу. Характеризуется сосудистыми дисплазиями с образованием телеангиоэктазий на коже, слизистых оболочках респираторного и пищеварительного трактов, артериовенозными мальформациями (АВМ) во внутренних органах, что проявляется кровоточивостью. Диагноз устанавливают на основании критериев Кюрасао: спонтанные рецидивирующие носовые кровотечения, наличие множественных телеангиоэктазий характерных локализаций, наличие АВМ, а также семейный анамнез (установленный диагноз НГТ у родственника 1-й степени родства). Терапия заболевания направлена на предупреждение и купирование желудочно-кишечных, носовых кровотечений, коррекцию железодефицитной анемии. Перспективным методом терапии является применение ингибиторов ангиогенеза, в частности бевацизумаба. В статье представлено описание клинического случая НГТ у женщины 49 лет с телеангиоэктазиями на слизистой языка, желудочно-кишечного тракта, а также АВМ печени.

Ключевые слова: болезнь Рандю–Ослера–Вебера, наследственная геморрагическая телеангиоэктазия, носовые кровотечения, железодефицитная анемия, клинический случай

Для цитирования: Моздон М.А., Пономарев Р.В., Цветаева Н.В., Шабрин А.В., Ермаченкова Е.И., Ларичев С.Е., Лукина Е.А. Железодефицитная анемия у пациентки с наследственной геморрагической телеангиоэктазией. Терапевтический архив. 2023;95(7):580–585.

DOI: 10.26442/00403660.2023.07.202303

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

CASE REPORT

Iron deficiency anemia in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Case report

Maria A. Mozdun^{✉1}, Rodion V. Ponomarev¹, Nina V. Tsvetaeva¹, Aleksey V. Shabrin^{2,3}, Evgeniya I. Ermachenkova², Sergei E. Larichev^{2,3}, Elena A. Lukina¹

¹National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia;

²City Clinical Hospital №17, Moscow, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Rendu–Osler–Weber disease or hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) is a rare autosomal dominant disease. It is characterized by vascular dysplasia with the formation of telangiectasias on the skin, mucous membranes of the respiratory and digestive tracts, arteriovenous malformations (AVMs) in the internal organs, which is manifested by bleeding. Diagnosis is based on Curacao criteria: recurrent and spontaneous nosebleeds, multiple telangiectases on the characteristic localizations, AVMs in one or more of the internal organs, a family history of HHT (i.e. first-degree relative who meets these same criteria for definite HHT). Therapy is aimed at preventing and stopping gastrointestinal, nosebleeds, correction of iron deficiency anemia. A promising method of therapy is the use of angiogenesis inhibitors, in particular bevacizumab. The article presents a description of a clinical case of HHT in a 49-year-old woman with telangiectasia on the mucous membrane of the tongue, gastrointestinal tract and liver AVMs.

Keywords: Rendu–Osler–Weber disease, hereditary hemorrhagic telangiectasia, nosebleeds, iron deficiency anemia, clinical case

For citation: Mozdun MA, Ponomarev RV, Tsvetaeva NV, Shabrin AV, Ermachenkova EI, Larichev SE, Lukina EA. Iron deficiency anemia in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(7):580–585.

DOI: 10.26442/00403660.2023.07.202303

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Моздон Мария Андреевна** – клин. ординатор
ФГБУ «НМИЦ гематологии». Тел.: +7(906)141-31-33;
e-mail: mariamozdon@yandex.ru; ORCID: 0009-0008-1358-6203

Пonomarev Родион Викторович – канд. мед. наук, рук. сектора
изучения неопухолевых заболеваний системы крови
ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0002-1218-0796

Цветаева Нина Валентиновна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр.
ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0002-0977-215X

Шабрин Алексей Валерьевич – канд. мед. наук, клинический
рук. отд. хирургии ГБУЗ «ГКБ №17», доц. каф. госпитальной
хирургии №2 ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова».
ORCID: 0000-0003-1901-6216

Ермаченкова Евгения Игоревна – врач-эндоскопист
ГБУЗ «ГКБ №17». ORCID: 0000-0003-1380-8423

✉ **Maria A. Mozdun.** E-mail: mariamozdon@yandex.ru;
ORCID: 0009-0008-1358-6203

Rodion V. Ponomarev. ORCID: 0000-0002-1218-0796

Nina V. Tsvetaeva. ORCID: 0000-0002-0977-215X

Aleksey V. Shabrin. ORCID: 0000-0003-1901-6216

Evgeniya I. Ermachenkova. ORCID: 0000-0003-1380-8423

Введение

Болезнь Рандю–Ослера–Вебера, или наследственная геморрагическая телеангиэктазия (НГТ), – редкое генетическое заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу. Характеризуется сосудистыми дисплазиями с образованием телеангиэктазий на коже, слизистых оболочках респираторного и пищеварительного трактов, артериовенозными мальформациями (АВМ) во внутренних органах, что проявляется кровоточивостью. Распространенность заболевания составляет 1–2 случая на 5–8 тыс. населения [1].

На данный момент нет единой концепции, объясняющей этиопатогенез НГТ, тем не менее принято считать, что в основе заболевания лежит патологический ангиогенез, обусловленный мутациями в одном из нескольких генов сигнального пути трансформирующего фактора роста- β , который регулирует пролиферацию, дифференцировку, апоптоз и миграцию клеток эндотелия. Мутации гена эндоглина (*ENG*) и рецептора активина А типа II (*ACVRL1/ALK1*) выявляются примерно в 85% случаев подозрения на НГТ и определяют развитие НГТ 1 и 2-го типа соответственно. Мутации гена *SMAD4* встречаются реже (менее 2% случаев) и определяют развитие НГТ, ассоциированной с ювенильным полипозом. На сегодняшний день описано более 750 патогенных мутаций *ENG* и *ACVRL1* [2–5].

Диагноз НГТ может быть установлен клинически и не требует обязательного генетического подтверждения. НГТ является достоверным при обнаружении любых четырех критериев Кюрасао, разработанных в 2000 г., считается установленным при наличии двух из них [6].

Критерии Кюрасао:

1. Рецидивирующие спонтанные носовые кровотечения (НК).
2. Телеангиэктазии типичных локализаций: лицо (щеки, лоб, подбородок), ушные раковины, реже – грудь, гибательные поверхности конечностей, почти всегда – слизистые оболочки носа, рта, губ и языка.
3. Висцеральные АВМ (в легких, печени, головном мозге и позвонках).
4. Семейный анамнез: установленный диагноз НГТ у родственника 1-й степени родства.

Несмотря на высокую диагностическую значимость данных критериев, своевременная постановка диагноза НГТ затруднительна. Трудности диагностики обусловлены относительно редкой встречаемостью патологии и малой информированностью врачей, ограниченными возможностями инструментальных методов диагностики, а также прогрессирующим течением заболевания. Так, наиболее часто первыми клиническими проявлениями болезни являются спонтанные НК, дебютирующие в подростковом возрасте. Образование телеангиэктазий и АВМ может занимать годы и даже десятилетия. При первичном обращении лишь в 30–40% случаев удается установить верный диагноз [7, 8].

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра НГТ относится к разделу болезней систе-

мы кровообращения (I78.0). На этапе первичной медико-санитарной помощи пациенты из-за особенностей клинических проявлений чаще всего обращаются к врачам-оториноларингологам, дерматологам, терапевтам.

Терапию НГТ осуществляют по следующим направлениям: контроль носовых, желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК), коррекция анемии.

Терапия НК носит последовательный характер. Первой линией контроля НК является ежедневное увлажнение слизистой носа физиологическим раствором [9]. Для остановки начавшегося НК рационально начать с тампонады полости носа, отдавая предпочтение пневматическим методам. При недостаточном ответе рекомендуется рассмотреть гемостатическую терапию транексамовой кислотой перорально начиная с 500 мг/сут с возможным повышением дозы до 1500 мг/сут при недостаточном ответе [10]. Абляция терапия может быть применена как метод временной остановки НК, но ввиду краткосрочного действия этого метода, а также возможного развития осложнения в виде перфорации носовой перегородки стоит учитывать соотношение пользы и вреда для пациента в каждом клиническом случае [11, 12]. При тяжелых жизнеугрожающих НК, не поддающихся проводимой терапии, может быть рассмотрена септодермопластика, плотное ушивание ноздрей [13].

ЖКК при НГТ диагностируют при проведении эзофагогастродуоденоскопии и колоноскопии. При несоответствии степени тяжести анемии и выявленных изменений рекомендуется проведение видеокапсульной эндоскопии [14, 15]. Предпочтительным методом остановки ЖКК является аргонплазменная коагуляция [16].

Наиболее частым гематологическим проявлением НГТ является постгеморрагическая железодефицитная анемия (ЖДА), степень тяжести которой варьирует в зависимости от источника и интенсивности кровопотери. Анемия легкой и средней степени тяжести характерна для пациентов с изолированными НК, в то время как тяжелая анемия чаще регистрируется у пациентов, имеющих более одного источника кровопотери – как правило, сочетание НК с кровотечениями из ЖКТ [17].

Лабораторное обследование пациентов с анемией на фоне НГТ помимо общего анализа крови (с показателями концентрации гемоглобина, количества эритроцитов, индексов MCV, MCH, MCHC, относительного и абсолютного количества эритроцитов) должно включать определение концентрации сывороточного ферритина. Классическая лабораторная картина ЖДА характеризуется гипохромией и микроцитозом эритроцитов, нормальным или повышенным (при продолжающемся кровотечении) количеством ретикулоцитов, а также снижением концентрации ферритина менее 30 нг/мл. Однако, поскольку ферритин является острофазной молекулой, наличие сопутствующего воспаления снижает чувствительность этого показателя в диагностике дефицита железа. В этом случае определение показателей трансферрина, общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС) и насыщения трансфер-

Информация об авторах / Information about the authors

Ларичев Сергей Евгеньевич – д-р мед. наук, зам. глав. врача по хирургии ГБУЗ «ГКБ №17», проф. каф. госпитальной хирургии №2 ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0003-1931-474X

Лукина Елена Алексеевна – д-р мед. наук, проф., зав. отд. гематологии и химиотерапии орфанных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0002-8774-850X

Sergei E. Larichev. ORCID: 0000-0003-1931-474X

Elena A. Lukina. ORCID: 0000-0002-8774-850X

рина железом позволяет дополнительно охарактеризовать метаболизм железа и исключить влияние воспаления [18]. Пациентам с НГТ без анемии целесообразно исследовать концентрацию сывороточного ферритина с целью выявления и коррекции латентного дефицита железа [19].

Лечение ЖДА предполагает различные подходы в зависимости от степени тяжести анемии и наличия/отсутствия активного источника кровопотери. Анемия легкой и средней степени тяжести при отсутствии продолжающегося кровотечения может быть скорректирована пероральными препаратами железа. Современные рекомендации по лечению ЖДА предполагают использование низко- и среднедозированных (60–120 мг элементарного железа в сутки) препаратов II- или III-валентного железа в ежедневном режиме или в режиме приема через день. Эффективность лечения оценивается через 4–6 нед приема препаратов железа на основе динамики концентрации гемоглобина, количества ретикулоцитов и показателя сывороточного ферритина [18].

Анемия тяжелой степени, наличие продолжающегося кровотечения, а также неэффективность терапии пероральными препаратами являются показаниями для применения внутривенных препаратов железа. Использование высокодозных препаратов железа (500–1000 мг за инфузию), в особенности у пациентов с продолжающимся ЖКК, имеет клиническое преимущество в виде более значимого повышения концентрации гемоглобина, быстрого восполнения тканевых депо железа и сокращения потребности в гемотрансфузионной терапии.

Заместительные трансфузии эритроцитсодержащих компонентов крови при ЖДА проводят в исключительных случаях по строгим показаниям: острая кровопотеря 25–30% объема циркулирующей крови с возникновением циркуляторных нарушений, наличие симптомов гипоксии жизненно важных органов (острый коронарный синдром и др.), анемия тяжелой степени с концентрацией гемоглобина менее 70 г/л.

Перспективным методом контроля спонтанных кровотечений является применение ингибиторов ангиогенеза. На данный момент проведено множество неконтролируемых исследований эффективности бевацизумаба в терапии НГТ. Бевацизумаб – противоопухолевое средство, представляет собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела, которые избирательно связываются и нейтрализуют биологическую активность человеческого фактора роста сосудистого эндотелия. Показано, что внутривенное применение бевацизумаба достоверно сокращает частоту НК, в то же время местное применение в виде спрея имеет неоднозначные результаты и требует дальнейшего изучения. Во II Международном руководстве по диагностике и лечению НГТ предлагается следующая схема применения бевацизумаба: в фазе индукции – 5 мг/кг каждые 2 нед (до 6 введений), в поддерживающей фазе – до 5 мг/кг каждые 1–3 мес в течение года, затем постепенное увеличение интервалов [20–24].

Первый опыт использования бевацизумаба при НГТ в России опубликован в 2014 г. Пятилетней девочке с установленным диагнозом НГТ в качестве терапии рецидивирующих НК выполнено 2 введения бевацизумаба в дозе 1 мг/кг в подслизистую носа, интервал между введениями составлял 3 нед. При контрольной эндоскопии полости носа на 7 и 14-е сутки после лечения отмечалось значительное уменьшение количества сосудов, зон некрозов, сократилась частота и интенсивность НК [25].

Клиническое наблюдение

Пациентка З., 49 лет, госпитализирована в отделение орфанных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» в связи с ЖДА, рефрактерной к ферротерапии на протяжении 27 лет.

Анамнез: с детства отмечает НК, возникающие с периодичностью 1–2 раза в неделю. Также известно, что мать страдает анемией, не обследована. У сестры (38 лет) также отмечаются частые НК со снижением гемоглобина до 54 г/л.

Пациентка считает себя больной с 22 лет, когда при обследовании перед оперативным вмешательством выявлено снижение гемоглобина до 64 г/л. На фоне лечения препаратами железа показатели гемоглобина повысились, дополнительно не обследовалась, причины анемии не установлены.

В 2008 г. (возраст 35 лет) в связи с ухудшением самочувствия госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение по месту жительства, где при эндоскопическом исследовании выявлены эрозии желудка, в лабораторных данных – гемоглобин 60 г/л; проведена эрадикационная терапия, продолжена ферротерапия.

С 2020 г. – регулярные госпитализации в гематологическое отделение по месту жительства в связи с резким ухудшением самочувствия, снижением гемоглобина до 30 г/л. По результатам проведенного обследования не выявлены признаки гемолиза или недостаточности костномозгового кроветворения. Обнаружена лабораторная картина абсолютного дефицита железа, несмотря на многолетний прием лекарственных препаратов железа. Проводились заместительные трансфузии эритроцитной взвеси (каждые 2 нед по 2–3 дозы), продолжалась терапия препаратами железа.

В связи с наличием тяжелой ЖДА, рефрактерной к ферротерапии, пациентка госпитализирована в круглосуточный стационар отделения гематологии и химиотерапии орфанных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии».

При поступлении в клинику: состояние пациентки тяжелое, обусловлено анемическим синдромом. Предъявляла жалобы на общую слабость, головокружение. При осмотре: витальные показатели (частота сердечных сокращений, артериальное давление, частота дыхательных движений) – в пределах нормы. Обращали на себя внимание множественные телеангиоэктазии на языке, без признаков кровоточивости на момент осмотра (рис. 1).

В гемограмме: лейкоциты – $4,09 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты – $324 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин – 58 г/л, эритроциты – $2,26 \times 10^{12}/\text{л}$, ретикулоциты – $218 \times 10^9/\text{л}$ (4,92%), MCV – 87,2 фл, MCH – 25,7 пг, MCHC – 294 г/л. Сывороточные показатели обмена железа: ферритин – 18,5 нг/мл; трансферрин – 296 мг/дл; ОЖСС – 62 мкмоль/л; железо – 3,5 мкмоль/л; насыщение трансферрина железом – 5,6%. Витамин B₁₂ – 181 пкг/мл; фолаты сыворотки – 4,76 нг/мл.

Таким образом, у пациентки имела место анемия тяжелой степени – гипохромная, нормоцитарная, гиперрегенераторная с лабораторной картиной абсолютного дефицита железа, дефицита фолатов и витамина B₁₂.

Коагулограмма – без отклонений.

Признаков гемолиза и костномозговой недостаточности кроветворения не обнаружено.

Пациентка осмотрена оториноларингологом, подтверждены множественные телеангиоэктазии на языке, а также на слизистой полости носа.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлено увеличение размеров селезенки (до 180×64 мм), печени (левая доля – 157×65 мм; правая доля – 202×130 мм).

По данным эзофагогастродуоденоскопии определялась картина множественных телеангиоэктазий желудка и двенадцатиперстной кишки, признаки состоявшегося кровотечения из телеангиоэктазий антрального отдела желудка (рис. 2).

По данным магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости с внутривенным контрастным усилением выявлены АВМ в VI, VII сегментах правой доли печени размерами до 27,5×23,5 мм и до 36,5×19 мм (рис. 3).

Таким образом, на основании результатов проведенного обследования у пациентки установлено наличие 3 критериев Кюрсао:

- спонтанные НК, впервые возникшие в детском возрасте;
- телеангиоэктазии на языке, слизистой носа;
- АВМ печени.

В соответствии с приведенными критериями пациентке в возрасте 49 лет впервые установлен диагноз НГТ.

С целью коррекции ЖДА проведена терапия внутривенными препаратами железа с эффектом в виде умеренного повышения концентрации гемоглобина и сывороточного ферритина. В связи с лабораторными признаками дефицита фолатов и кобаламина проведена метаболитическая терапия. Однако вследствие наличия источников постоянной кровопотери достичь стойкого повышения концентрации гемоглобина не удалось (табл. 1, 2).

Клинико-инструментальная картина не позволяла исключить наличие источника кровотечения в области тонкой кишки, в связи с чем пациентка направлена в Центр неотложной патологии тонкой кишки на базе ГБУЗ «ГКБ №17», где выполнено дообследование. Больной дополнительно выполнена видеокапсульная энтероскопия, при которой подтверждено наличие множественных телеангиоэктазий слизистой оболочки желудка, двенадцатиперстной кишки, телеангиоэктазий тощей, подвздошной, поперечно-ободочной кишки. Кроме того, на момент прохождения капсулы по тонкой кишке зафиксировано продолжающееся низкоинтенсивное кровотечение, наиболее вероятным источником которого являлась ангиоэктазия тощей кишки (рис. 4, 5).

После кратковременной предоперационной подготовки I этапом выполнена лечебно-диагностическая пероральная энтероскопия под общим наркозом. В антральном отделе и нижней трети желудка определяются множественные (9 шт) ангиоэктазии. В двенадцатиперстной кишке определяются единичные ангиоэктазии. Во всех отделах тощей кишки определяются множественные (более 20) ангиоэктазии от 2 до 4 мм в диаметре. Таким образом, интраоперационный диагноз – «множественные ангиоэктазии желудка, двенадцатиперстной и тощей кишки». Одномоментно выполнена аргонплазменная коагуляция ангиоэктазий.

Вторым этапом пациентке выполнена лечебно-диагностическая трансанальная энтероскопия под общим наркозом. В поперечно-ободочной кишке, в области печеночного изгиба определяется единичная сосудистая мальформация диаметром 4 мм. Выполнена ее аргонплазменная коагуляция.

Послеоперационный период протекал без осложнений, достигнут целевой показатель гемоглобина 95 г/л, признаков рецидива кровотечения нет. Пациентка в удовлетворительном состоянии выписана.

Заключение

Болезнь Рандю–Ослера–Вебера – редкое генетическое заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантно-

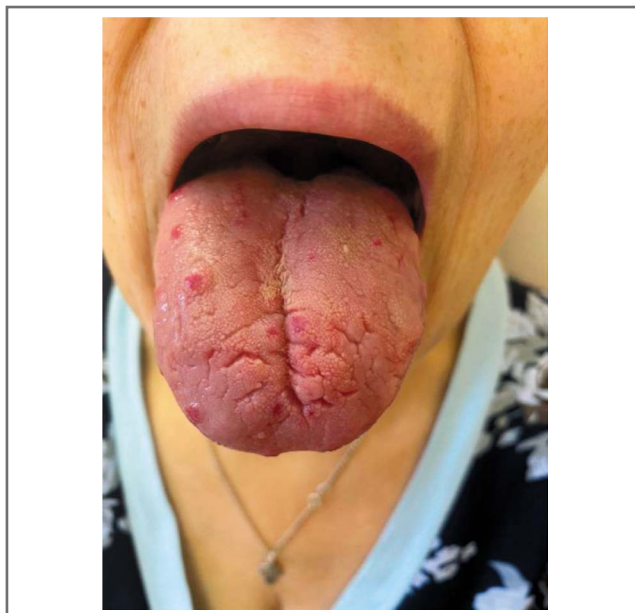


Рис. 1. Множественные телеангиоэктазии языка у пациентки 3.

Fig. 1. Multiple telangiectasias of the tongue of patient Z.



Рис. 2. Телеангиоэктазии слизистой желудка у пациентки 3.

Fig. 2. Telangiectasias of the gastric mucosa of patient Z.

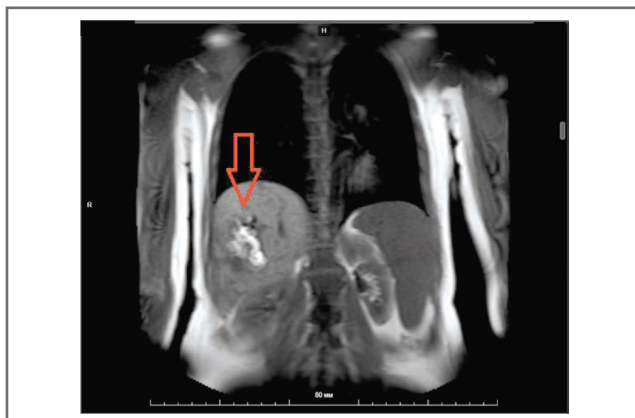


Рис. 3. АВМ печени у пациентки 3. (магнитно-резонансная томография): фронтальная плоскость.

Fig. 3. Arteriovenous malformations of the liver of patient Z. (MRI): frontal plane.



Рис. 4. Телеангиоэктазии тощей, подвздошной кишки у пациентки 3.
Fig. 4. Telangiectasias of the jejunum, ileum of patient Z.



Рис. 5. Продолжающееся низкоинтенсивное кровотечение тощей кишки у пациентки 3.
Fig. 5. Ongoing low-intensity bleeding of the jejunum of patient Z.

му типу, характеризующееся сосудистыми дисплазиями с образованием телеангиоэктазий на коже, слизистых оболочках респираторного и пищеварительного трактов, АВМ во внутренних органах. НК – наиболее частое и раннее проявление НГТ. Несмотря на высокую диагностическую значимость критериев Кюрасао, постановка диагноза НГТ оказывается затруднительной при отсутствии или нетипичном расположении телеангиоэктазий, малой информированности врачей, ограниченных возможностях инструментальных методов диагностики. Существующие подходы к терапии НГТ заключаются в купировании осложнений и не способны предотвратить прогрессию заболевания. Перспективным направлением терапии НГТ может быть применение ингибиторов ангиогенеза на основе гуманизированных моноклональных антител, однако данный вид лечения требует дальнейшего изучения.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.
Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Таблица 1. Динамика показателей гемограммы после проведенного лечения

Общий анализ крови			
Дата	02.11.2022	24.11.2022	
Гемоглобин, г/л	58	74	
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	2,26	3,1	
MCV, фл	87,2	93,5	
MCH, пг	25,7	23,8	
MCHC, г/л	294	253	
Ретикулоциты, $\times 10^{12}/л$	218	100	
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	4,09	3,02	
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	324	210	

Таблица 2. Динамика показателей обмена железа, V_9 , V_{12} после проведенного лечения

Показатели обмена железа, V_9 , V_{12}			
Дата	02.11.2022	24.11.2022	
Ферритин, нг/мл	18,5	44,3	
Трансферрин, мг/дл	296	284	
НТЖ, %	5,6	6,1	
ОЖСС, мкмоль/л	62	60	
Сывороточное железо, мкмоль/л	3,51	3,71	
V_9 , нг/мл	4,76	15,69	
V_{12} , пкг/мл	181	1027	

Примечание. НТЖ – насыщение трансферрина железом.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.
Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.
Источник финансирования. Материал подготовлен при поддержке компании CSL Vifor. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.
Funding source. This study was supported by CSL Vifor. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.
Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации и фотографий.
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

АВМ – артериовенозная мальформация
ЖДА – железодефицитная анемия
ЖКК – желудочно-кишечные кровотечения

НГТ – наследственная геморрагическая телеангиэктазия
НК – носовое кровотечение
ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kumar N, Garg N, Khunger M, Gupta A. Optimal management of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Blood Med*. 2014;5:191-206. DOI:10.2147/jbm.s45295
- Shovlin C. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev*. 2010;24(6):203-19. DOI:10.1016/j.blre.2010.07.001
- Kanelloupolou T, Alexopoulou A. Bevacizumab in the treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Expert Opin Biol Ther*. 2013;13(9):1315-23. DOI:10.1517/14712598.2013.813478
- McDonald J, Woercherchak-Donahue W, VanSant Webb C, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: genetics and molecular diagnostics in a new era. *Front Genet*. 2015;6:1. DOI:10.3389/fgene.2015.00001
- Gallione CJ, Richards JA, Letteboer TGW, et al. SMAD4 mutations found in unselected HHT patients. *J Med Genet*. 2006;43(10):793-7. DOI:10.1136/jmg.2006.041517
- Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet*. 2000;91(1):66-7. DOI:10.1002/(sici)1096-8628(20000306)91:1<66::aid-ajmg12>3.0.co;2-p
- van Gent MWF, Velthuis S, Post MC, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: How accurate are the clinical criteria? *Am J Med Genet Part A*. 2013;161(3):461-6. DOI:10.1002/ajmg.a.35715
- Pierucci P, Lenato GM, Suppressa P, et al. A long diagnostic delay in patients with Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia: a questionnaire-based retrospective study. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:33. DOI:10.1186/1750-1172-7-33
- Whitehead KJ, Sautter NB, McWilliams JP, et al. Effect of Topical Intranasal Therapy on Epistaxis Frequency in Patients With Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *JAMA*. 2016;316(9):943. DOI:10.1001/jama.2016.11724
- Gaillard S, Dupuis-Girod S, Boutitie F, et al. Tranexamic acid for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia patients: a European cross-over controlled trial in a rare disease. *J Thromb Haemost*. 2014;12(9):1494-502. DOI:10.1111/jth.12654
- Boyer H, Fernandes P, Duran O, et al. Office-based sclerotherapy for recurrent epistaxis due to hereditary hemorrhagic telangiectasia: a pilot study. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2011;1(4):319-23. DOI:10.1002/alr.20053
- Kuan EC, Peng KA, Thompson CF, et al. Sinonasal quality of life outcomes following laser treatment of epistaxis related to hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Lasers Med Sci*. 2017;32(3):527-31. DOI:10.1007/s10103-017-2144-7
- Lesnik GT, Ross DA, Henderson KJ, et al. Septectomy and Septal Dermoplasty for the Treatment of Severe Transfusion-Dependent Epistaxis in Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia and Septal Perforation. *Am J Rhinol*. 2007;21(3):312-5. DOI:10.2500/ajr.2007.21.3017
- Ingrasso M, Sabbà C, Pisani A, et al. Evidence of Small-Bowel Involvement in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: a Capsule-Endoscopic Study. *Endoscopy*. 2004;36(12):1074-9. DOI:10.1055/s-2004-826045
- Grève E, Moussata D, Gaudin JL, et al. High diagnostic and clinical impact of small-bowel capsule endoscopy in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia with overt digestive bleeding and/or severe anemia. *Gastrointest Endosc*. 2010;71(4):760-7. DOI:10.1016/j.gie.2009.11.004
- Kwan V, Bourke MJ, Williams SJ, et al. Argon Plasma Coagulation in the Management of Symptomatic Gastrointestinal Vascular Lesions: Experience in 100 Consecutive Patients with Long-Term Follow-Up. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(1):58-63. DOI:10.1111/j.1572-0241.2006.00370.x
- Pahl K, Choudhury A, Kasthuri RS. Causes and severity of anemia in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Blood*. 2016;128:3776. DOI:10.1182/blood
- Клинические рекомендации. Железодефицитная анемия. Гематологическое общество, Национальное общество детских гематологов, онкологов. 2021 ID: 669 Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/669_1. Ссылка активна на 02.06.2023 [Clinical guidelines. Iron-deficiency anemia. Hematological Society, National Society of Pediatric Hematologists, Oncologists. 2021 ID: 669 Rubricator of clinical recommendations of the Russian Ministry of Health. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/669_1. Accessed: 02.06.2023 (in Russian)].
- Alkhalid Y, Darji Z, Shenkar R, et al. Multidisciplinary coordinated care of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu disease). *Vasc Med*. 2023;28(2):153-65. DOI:10.1177/1358863x231151731
- Thompson AB, Ross DA, Berard P, et al. Very Low Dose Bevacizumab for the Treatment of Epistaxis in Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Allergy Rhinol*. 2014;5(2):ar.2014.5.0091. DOI:10.2500/ar.2014.5.0091
- Iyer VN, Apala DR, Pannu BS, et al. Intravenous Bevacizumab for Refractory Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia-Related Epistaxis and Gastrointestinal Bleeding. *Mayo Clinic Proceed*. 2018;93(2):155-66. DOI:10.1016/j.mayocp.2017.11.013
- Epperla N, Kapke JT, Karafin M, et al. Effect of systemic bevacizumab in severe hereditary hemorrhagic telangiectasia associated with bleeding. *Am J Hematol*. 2016;91(6):E313-4. DOI:10.1002/ajh.24367
- Dupuis-Girod S, Ambrun A, Decullier E, et al. ELLIPSE Study. *MAbs*. 2014;6(3):793-8. DOI:10.4161/mabs.28025
- Faughnan ME, Mager JJ, Hets SW, et al. Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Ann Intern Med*. 2021;174(7):1035-6. DOI:10.7326/l21-0067
- Калинина М.П., Грачев Н.С., Кумскова М.А., Тимофеева О.К. Успешное лечение рецидивирующих носовых кровотечений введением бевацизумаба в подслизистую оболочку у пациентки с наследственной геморрагической телеангиоэктазией. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2014;13(4):75-8 [Kalinina MP, Grachev NS, Kumsikova MA, Timofeeva OK. Successful treatment of recurrent epistaxis with submucosal injection of bevacizumab in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Questions of hematology/oncology and immunopathology in pediatrics*. 2014;13(4):75-8 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.07.2023



Заболевания желудочно-кишечного тракта в контексте инфекции COVID-19

И.В. Маев¹, М.А. Осадчук^{✉2}

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

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

Аннотация

Значительная распространенность желудочно-кишечных симптомов при инфекции SARS-CoV-2 ассоциирована и с фекально-оральной ее передачей, что приводит к прогрессирующему увеличению числа больных с заболеваниями пищевода, желудка и кишечника. Кроме того, кишечные инфекции, вызванные SARS-CoV-2, могут выступать одной из основных причин функциональных длительно протекающих желудочно-кишечных расстройств, связанных со стрессом, объединенных в понятие пост-COVID-синдрома.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, желудочно-кишечный тракт, пищевод, желудок, кишечник, пост-COVID-синдром

Для цитирования: Маев И.В., Осадчук М.А. Заболевания желудочно-кишечного тракта в контексте инфекции COVID-19. Терапевтический архив. 2023;95(7):586–590. DOI: 10.26442/00403660.2023.07.202282

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Diseases of the gastrointestinal tract in the context of COVID-19 infection: present and future challenges: A review

Igor V. Maev¹, Mikhail A. Osadchuk^{✉2}

¹Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

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

Abstract

A significant prevalence of gastrointestinal symptoms in SARS-CoV-2 infection is also associated with its fecal-oral transmission, which leads to a progressive increase in the number of patients with diseases of the esophagus, stomach and intestines. In addition, intestinal infections caused by SARS-CoV-2 may be one of the main causes of functional long-term stress-related gastrointestinal disorders, united in the concept of post-COVID syndrome.

Keywords: SARS-CoV-2, gastrointestinal tract, esophagus, stomach, intestines, post-COVID-syndrome

For citation: Maev IV, Osadchuk MA. Diseases of the gastrointestinal tract in the context of COVID-19 infection: present and future challenges: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(7):586–590. DOI: 10.26442/00403660.2023.07.202282

Пандемия COVID-19 характеризуется не только респираторными проявлениями, но и способностью вызывать широкий спектр заболеваний, начиная от легких и заканчивая тяжелыми осложнениями, вплоть до летального исхода [1]. Среди всех внелегочных проявлений особого внимания заслуживает симптоматика со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) из-за частого поражения и возможного неблагоприятного исхода. Вовлечение ЖКТ, проявляющееся симптомами анорексии, диареи, рвоты, тошноты, боли в животе и/или желудочно-кишечного кровотечения, встречается с частотой до 50%, даже при отсутствии респираторных проявлений [2]. Приводятся данные о манифестации инфекции COVID-19 с клинических проявлений со стороны органов пищеварения с отсроченным респираторным синдромом [3]. В серии из более 20 тыс. госпитализированных пациентов в Великобритании основными симптомами COVID-19 стали респираторные (71,6%), за которыми следовали кишечные (тошнота, боль в животе, рвота и диарея – 29%) [4].

Этиопатогенетические механизмы воздействия на пищеварительный тракт инфекции SARS-CoV-2

Пищеварительный тракт сообщается с внешним миром напрямую подобно дыхательным путям. Следовательно, SARS-CoV-2 имеет возможность проникать в ЖКТ и вызывать прямое цитопатическое действие за счет локальной репликации. Несмотря на доминирующий путь заражения SARS-CoV-2 – через дыхательные пути, все больше данных свидетельствует о том, что SARS-CoV-2 может также передаваться фекально-оральным путем [5]. Доказательства инфицирования ЖКТ SARS-CoV-2 также получены путем выделения вирусной РНК из эпителиальных клеток пищевода, желудка, кишечника [6]. SARS-CoV-2 проникает в клетки хозяина посредством взаимодействия белка вирусного шипа (S) с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2) человека и обильно экспрессируется в эпителии тонкой кишки и легких. Поэтому нарушение

Информация об авторах / Information about the authors

✉Осадчук Михаил Алексеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической терапии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(916)071-26-26; e-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0485-6802

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по учебной работе ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-6114-564X

✉Mikhail A. Osadchuk. E-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0485-6802

Igor V. Maev. ORCID: 0000-0001-6114-564X

функции эпителиальных клеток может происходить за счет прямого цитотоксического эффекта, расстройства процессов регуляции АПФ-2 с участием мембраносвязанной сериновой протеазы 2 (TMMPRSS2), дисрегуляции иммунных ответов, инициирующих и пролонгирующих повреждение эндотелиальных клеток, воспаление, дисбактериоз, тромбоз и фиброз тканей.

Возможно прямое действие инфекции SARS-CoV-2 на кишечные и афферентные нервы, что инициирует воспаление и способствует секреторной, моторной дисфункции и клинической манифестации заболеваний со стороны пищеварительного тракта [7]. АПФ-2-экспрессирующие клетки способны производить медиаторы воспаления, которые приводят к активации клеток иммунной системы с последующей гиперпродукцией таких цитокинов, как интерлейкины 2, 6, 17 и фактор некроза опухоли α , которые опосредуют местные и системные проявления COVID-19 [8]. Сродство SARS-CoV-2 к ЖКТ подчеркивается тем фактом, что от 10 до 20% пациентов с COVID-19 испытывают диарею в качестве первого симптома заболевания [9]. В работе из США приводятся данные, что у 48 пациентов из 206 с COVID-19 наблюдались только гастроэнтерологические симптомы без признаков системного или респираторного поражения [10]. Основываясь на существующих знаниях, можно прийти к заключению, что энтероциты, пораженные SARS-CoV-2, инициируют дисбиоз кишечника, дисфункцию подвздошной и толстой кишки, что впоследствии приводит к различным клиническим проявлениям ЖКТ, наблюдаемым у пациентов с COVID-19.

В литературе приводятся данные о том, что кишечная нервная система (enteric nervous system – ENS) может выступать в качестве возможного пути проникновения SARS-CoV-2. Так, морфологические исследования образцов тонкой и толстой кишки, сосудистого сплетения и прилежащей паренхимы головного мозга, полученные при вскрытии у пациентов с COVID-19, подтверждают нейроинвазию SARS-CoV-2 через ENS [11].

Диарея у больных COVID-19

Диарея считается самым распространенным признаком поражения органов пищеварения у пациентов с COVID-19 с частотой встречаемости от 2 до 49,5% [12]. Для объяснения возникновения диареи у пациентов с COVID-19 выдвинуты различные этиопатогенетические гипотезы, включая потерю способности энтероцитов к абсорбции, наличие микроскопических воспалительных повреждений слизистой оболочки ЖКТ и нарушение функции АПФ-2, который играет ведущую роль в поддержании гомеостаза кишечника [13]. У пациентов с диареей определяется высокий уровень фекального кальпротектина и серотонина в слизистой оболочке кишечника, что позволяет предположить, что воспаление слизистой оболочки кишечника является одним из наиболее важных механизмов возникновения диареи.

В большинстве случаев диарея протекает в легкой форме с манифестацией в течение первых суток после начала заболевания и продолжается от 1 до 14 дней (в среднем 4,1±2,5 дня). Частота диареи может достигать 9 раз в сутки в виде водянистого стула у каждого 3-го пациента [3].

S. Luo и соавт. [14] приводят данные, что у 16% пациентов имелись симптомы со стороны ЖКТ при полном отсутствии респираторных (иногда диарея в качестве единственного симптома), в то время как у большинства из них (96%) при компьютерной томографии определялись легочные инфильтраты. Особого внимания заслуживают данные D. Fang и соавт. [3], которые свидетельствуют об

увеличении частоты возникновения новой диареи у 22,2% пациентов, а после приема противовирусных препаратов (осельтамивир, лопинавир, хлорохина фосфат, ремдесивир) – до 55,2%. В литературе приводятся данные, что у 24,2% пациентов с COVID-19, получавших макролиды, фторхинолоны и цефалоспорины, развивается диарея [15].

В настоящее время нет убедительных данных об эффективности противодиарейных препаратов у больных COVID-19, но адекватная регидратация, прием пробиотиков и мониторинг электролитов необходимо проводить у всех пациентов с диареей [16].

Повреждение пищевода и желудка при COVID-19

Тошнота относится к острым проявлениям COVID-19, что дает основание отнести данный симптом к первым признакам инфекции SARS-CoV-2 [2]. В настоящее время нет никаких специфических симптомов со стороны пищевода, связанных с SARS-CoV-2, за исключением изжоги. E. Price предполагает, что кислый pH способен инактивировать коронавирусы, в связи с чем кишечные проявления носят более выраженный характер, чем пищеводные и желудочные [17].

Анорексия – один из наиболее частых симптомов у пациентов с COVID-19, в основном связанный не только с поражением верхнего этажа пищеварительного тракта, но и с системным воспалением [18].

Абдоминальный болевой синдром у больных COVID-19

Боль и дискомфорт в животе характеризуют наличие абдоминального болевого синдрома (АБС) и его частую ассоциацию с тромбозом. Он возникает обычно при ишемии или тромботическом повреждении кишечника, его гипоперфузии, при наличии воспаления слизистой кишечника и ENS.

Патологический механизм при острой мезентериальной ишемии включает в себя прямую инвазию вируса в ткань кишечника с последующей экспрессией АПФ-2 на энтероцитах; проникновение вирусов в эндотелиальные клетки с исходом в диффузное эндотелиальное воспаление; увеличение прокоагулянтных факторов (фактор VIII, фактор фон Виллебранда и фибриноген); вирус-индуцированный цитокиновый шторм, приводящий к активации коагуляции и фибринолиза [19].

Совокупная распространенность боли в животе составляет от 3,6 до 5,3% у пациентов из разных стран мира [20]. В ряде случаев АБС может предшествовать респираторным симптомам или являться единственным проявлением COVID-19. Боль в животе признана клиническим предиктором более тяжелого заболевания на основании ее возможной связи с повышенной репликацией вируса в кишечнике и высокой вирусной нагрузкой. L. Norsa и соавт. [21] рекомендуют всегда подозревать наличие ишемии кишечника у пациентов с COVID-19 с выраженным АБС, поскольку это осложнение значительно увеличивает вероятность летального исхода [22].

Макрососудистый артериальный/венозный тромбоз зарегистрирован почти у 1/2 пациентов с COVID-19 с ишемией кишечника. Общая летальность среди пациентов с COVID-19 с ишемией ЖКТ и рентгенологически очевидной тромботической окклюзией брыжейки ретроспективно составляет от 38,7 до 40% [23]. B. Singh и соавт. [24] верифицировано 13 случаев острой мезентериальной ишемии у пациентов с COVID-19. Боль в животе, тошнота и рвота оказались основными симптомами этих пациентов. Диагноз острой мезентериальной ишемии установлен с помощью компью-

терной томографии с контрастным усилением. В связи с этим всегда следует рассмотреть возможность оперативной оценки состояния сосудов брюшной полости у пациентов с COVID-19, при наличии абдоминальных симптомов у пациентов с повышенным уровнем D-димера. Раннее лечение тромбоза низкомолекулярным гепарином может существенно снизить неблагоприятный исход заболевания [25].

Дисбиоз при COVID-19

Микробиоте кишечника принадлежит важная роль в возникновении и течении COVID-19, поскольку она является составной частью местного иммунитета, противодействующей вирусной инвазии. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с COVID-19 изменение микробиоты происходит за счет роста условно-патогенных микроорганизмов и истощения полезных комменсалов, что и определяет тяжесть течения заболевания [26]. Состав микробиоты кишечника может влиять на индуцированное SARS-CoV-2 производство воспалительных цитокинов и, следовательно, инициировать цитокиновый шторм [26].

Любое изменение в составе кишечной флоры влияет на дыхательные пути через общую слизистую иммунную систему, и наоборот, любое повреждение дыхательных путей оказывает воздействие на пищеварительный тракт через иммунную регуляцию. Этот эффект известен как «ось "кишечник–легкие"» [27]. В связи с этим становится понятным, что многие респираторные инфекции часто сопровождаются симптомами ЖКТ и наоборот [28]. При этом резидентные врожденные лимфоидные клетки кишечника могут перемещаться в легкие под действием воспалительного стимула [28, 29].

Пост-COVID-19 гастроэнтерологический синдром

Всемирная организация здравоохранения формулирует пост-COVID-19-синдром следующим образом: «состояние после COVID-19 возникает у лиц с вероятной или подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 в анамнезе, обычно через 3 мес от начала заболевания COVID-19» [30]. Национальный институт здравоохранения и передового опыта Соединенного Королевства полагает, что пост-COVID-19-синдром включает «признаки и симптомы, которые развиваются во время или после инфекции, совместимой с COVID-19», продолжают более 12 недель и не объясняются альтернативными диагнозами» [31]. В литературе приводятся данные, что почти все участники исследования без синдрома пост-COVID-19 охвачены вакцинацией или частично (только одной дозой), или полностью (двумя дозами) [32].

Важным источником продолжающегося воспаления при длительном COVID может выступать кишечник с пролонгированным выделением фекального SARS-CoV-2 [33] на протяжении нескольких месяцев и лет (табл. 1) [34].

Желудочно-кишечные инфекции нередко выступают в качестве фактора риска манифестации функциональных желудочно-кишечных расстройств (functional gastrointestinal disorders – FGID) и внекишечных расстройств. Ось «кишечник–мозг» может быть путем SARS-CoV-2 для проникновения в центральную нервную систему через кишечные и вагусные афференты и иммунологическую активацию ENS. Нейроинвазия SARS-CoV-2 стимулирует высвобождение серотонина и обеспечивает альтернативный центральный механизм для манифестации симптомов ЖКТ [35]. Появление новых психотических симптомов у некоторых пациентов с COVID-19 [36] также указывает на синаптическую патологию, возника-

ющую в областях мозга, связанную с исполнительными функциями. В связи с полученными данными на этом этапе развития гастроэнтерологии FGID в настоящее время переименованы в расстройство взаимодействия кишечника и головного мозга [37].

Учитывая способность SARS-CoV-2 инфицировать ЖКТ, приводя к повреждению тканей и воспалению, а также на основе широкого использования антибиотиков у пациентов с COVID-19 кажется разумным предположить, что эта комбинация приведет к волне пост-COVID-19 – FGID, включая синдром раздраженного кишечника (СРК). Следующие факторы подтверждают эту гипотезу: во-первых, средняя продолжительность течения COVID-19 составляет около 12 дней, что гипотетически увеличивает риск постинфекционного СРК более чем в 10 раз; во-вторых, COVID-19 связан с психологическими нарушениями, включая тревогу и депрессию, которые могут способствовать развитию FGID [38].

Предполагаемые патофизиологические механизмы, лежащие в основе долговременной дисфункции кишечника и появления симптомов после инфекции ЖКТ SARS-CoV-2, могут включать сохранение дисбиоза кишечника после перенесенного COVID-19, что в свою очередь может способствовать поддержанию хронического минимального воспаления кишечника, повышенной проницаемости и мальабсорбции желчных кислот [34, 38].

У пациентов с COVID-19 отмечается более высокая вероятность развития хронического заболевания кишечника, диспептических проявлений в течение первых 3 мес наблюдения, СРК (особенно СРК с диареей), функциональной диареи – ФД (обычно постпрандиальный дистресс-синдром) и перекрытия СРК-ФД в течение 6 мес наблюдения по сравнению со здоровыми лицами [37]. Пациенты с клиническими проявлениями COVID-19 имели больший риск развития указанных состояний, чем бессимптомные пациенты. Наличие симптомов со стороны ЖКТ во время COVID-19 связано с более высокой частотой развития FGID. У пациентов с симптомами СРК, ФД и СРК-ФД чаще диагностировался синдром перекрытия, чем у бессимптомных пациентов с COVID-19 (7,8, 3,7 и 3% против 1,7, 0 и 0% соответственно). При этом диарея и рвота являются двумя определяющими параметрами для PI-FGID после острой желудочно-кишечной инфекции [39].

В крупном китайском когортном исследовании представлены данные о 5% пациентах с симптомами диареи или рвоты спустя 6 мес после заражения SARS-CoV-2 [40]. В другом ретроспективном исследовании через 90 дней после заражения потеря аппетита, тошнота, кислотный рефлюкс и диарея встречались соответственно у 24, 18, 18 и 15% пациентов [41].

Исследования, проведенные в Италии, показывают, что боль/дискомфорт в животе, диарея/недержание и симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни сохраняются в течение длительного времени после заражения SARS-CoV-2, но с очень низкой степенью тяжести [42]. С другой стороны, вероятность диареи увеличивалась более чем в 2 раза через 5 мес после заражения, а осложнения со стороны ЖКТ – особенно у пациентов с диареей во время острой фазы. Независимо от того, сохранялись ли легкие желудочно-кишечные симптомы и диарея после заражения SARS-CoV-2, предыдущие исследования постинфекционного СРК после вирусных инфекций показали отсутствие повышенного риска возникновения СРК через 6 мес после вспышки [43]. В то же время сохраняется повышенный риск развития СРК через 12 мес после перенесенной норовирусной инфекции [44].

Таблица 1. Предлагаемые варианты описания длительного COVID [34]**Table 1. Suggested variants for long term COVID description [34]**

Термин	Описание
«Долгий COVID» (Long COVID)	Длительное заболевание COVID-19, характеризующееся циклическим, прогрессирующим и многофазным течением
«Длительный COVID-19» (Long-hauler COVID-19)	Симптомы мультиорганного поражения, сохраняющиеся в течение нескольких месяцев после острого COVID-19
«Лонг-COVID» (Long-COVID)	
«Хронический синдром COVID» (Chronic COVID syndrome)	
«Длительный COVID-19» (Long-haul COVID)	Симптомы сохраняются более 100 дней
«COVID с длинным хвостом» (Long-tail COVID)	
«Долгий COVID» Long COVID	Симптомы сохраняются более 2 мес
«Поздние последствия инфекции SARS-CoV-2» (Late sequelae of SARS-CoV-2 infection)	Симптомы сохраняются более 4 нед после первоначальной инфекции или постановки диагноза
«Длительный COVID-19» (Long-haulers)	
«Лонг-COVID» (Long-COVID)	
«Пост-острый COVID-19 синдром» (Post-acute COVID-19 syndrome)	Симптомы сохраняются более 4 нед с момента появления
«Острые пост-COVID-симптомы» (Acute post-COVID symptoms)	Симптомы сохраняются в течение 5–12 нед
«Длительные пост-COVID-симптомы» (Long post-COVID symptoms)	Симптомы сохраняются в течение 12–24 нед
«Персистирующие пост-COVID-симптомы» (Persistent post-COVID symptoms)	Симптомы сохраняются более 24 нед
«Пост-острый COVID-19» (Post-acute COVID-19)	
«Продолжающийся симптоматический COVID-19» (On-going symptomatic COVID-19)	Симптомы сохраняются в течение 1–3 мес с момента появления
«Хронический COVID-19» (Chronic COVID-19)	
«Долгий COVID» (Long COVID)	Симптомы сохраняются более 3 мес с момента появления
«Пост-COVID-19 синдром» (Post-COVID-19 syndrome)	

Заключение

COVID-19 может оказывать прямое влияние на ЖКТ и выступать в качестве основного или дополнительного фактора в патогенезе многих заболеваний органов пищеварения. Особенности передачи данной инфекции фекально-оральным путем диктуют необходимость детализации роли микробиоты кишечника в возникновении и прогрессировании заболевания; определения долгосрочных последствий перенесенной инфекции SARS-CoV-2 для органов пищеварения, связи между выраженностью желудочно-кишечных симптомов в исходе COVID-19 и эффективностью проводимой терапии. Кроме того, сама пандемия и меры изоляции могут привести к серьезным изменениям в социальном поведении и медицинской помощи, которые могут повлиять на пациентов с заболеваниями пищеварительной системы.

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

АБС – абдоминальный болевой синдром
АПФ-2 – ангиотензинпревращающий фермент 2
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
СРК – синдром раздраженного кишечника
ФД – функциональная диарея

COVID-19 – коронавирусное заболевание – 2019
ENS (enteric nervous system) – кишечная нервная система
FGID (functional gastrointestinal disorders) – функциональные желудочно-кишечные расстройства

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Янушевич О.О., Маев И.В., Крихели Н.И., и др. Распространенность и прогностическое значение гастроэнтерологических проявлений COVID-19: данные Российской университетской клиники. *Терапевтический архив*. 2021;93(8):853-61 [Janushevich OO, Maev IV, Krikheli NI, et al. Prevalence and prognostic value of gastroenterological manifestations of COVID-19: data from the Russian University Clinic. *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2021;93(8):853-61 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.08.200977
2. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020;382(10):929-36. DOI:10.1056/NEJMoa2001191
3. Fang D, Ma JD, Guan JL, et al. A single-center, descriptive study on the digestive system of COVID-19 inpatients in wuhan. *Zhonghua Xiaohua Zazhi*. 2020;40:E005.
4. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1985. DOI:10.1136/bmj.m1985
5. Jones DL, Baluja MQ, Graham DW, et al. Shedding of SARS-CoV-2 in feces and urine and its potential role in person-to-person transmission and the environment-based spread of COVID-19. *Sci Total Environ*. 2020;749:141364. DOI:10.1016/j.scitotenv.2020.141364
6. Lin L, Jiang X, Zhang Z, et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut*. 2020;69(6):997-1001. DOI:10.1136/gutjnl-2020-321013
7. Chai X, Hu L, Zhang Y, et al. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection. *BioRxiv.org*. 2020:2020.02.03.931766. DOI:10.1101/2020.02.03.931766
8. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection – a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):727-32. DOI:10.1080/22221751.2020.1746199
9. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9. DOI:10.1001/jama.2020.1585
10. Han C, Duan C, Zhang S, et al. Digestive Symptoms in COVID-19 Patients With Mild Disease Severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(6):916-23. DOI:10.14309/ajg.0000000000000664
11. Esposito G, Pesce M, Seguela L, et al. Can the enteric nervous system be an alternative entrance door in SARS-CoV-2 neuroinvasion? *Brain Behav Immun*. 2020;87:93-4. DOI:10.1016/j.bbi.2020.04.060
12. Fang D, Ma J, Guan J, et al. Manifestations of Digestive system in hospitalized patients with novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a single-center, descriptive study. *Chinese Journal of Digestion*. 2020:E005.
13. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1518-9. DOI:10.1053/j.gastro.2020.02.054
14. Luo S, Zhang X, Xu H. Don't Overlook Digestive Symptoms in Patients With 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(7):1636-7. DOI:10.1016/j.cgh.2020.03.043
15. Zhang FC, Yin ZB, Tang XP. Clinical analysis of 260 cases of SARS in Guangzhou. *Zhonghua Chuanranbing Zazhi*. 2003;21:84-8.
16. Gao QY, Chen YX, Fang JY. 2019 Novel coronavirus infection and gastrointestinal tract. *J Dig Dis*. 2020;21(3):125-6. DOI:10.1111/1751-2980.12851
17. Price E. Could the severity of COVID-19 be increased by low gastric acidity? *Crit Care*. 2020;24(1):456. DOI:10.1186/s13054-020-03182-0
18. Hunt RH, East JE, Lanasa A, et al. COVID-19 and Gastrointestinal Disease: Implications for the Gastroenterologist. *Dig Dis*. 2021;39(2):119-39. DOI:10.1159/000512152
19. Manolis AS, Manolis TA, Manolis AA, et al. COVID-19 Infection: Viral Macro- and Micro-Vascular Coagulopathy and Thromboembolism/Prophylactic and Therapeutic Management. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2021;26(1):12-24. DOI:10.1177/1074248420958973
20. Sultan S, Altayar O, Siddique SM, et al. AGA Institute Rapid Review of the Gastrointestinal and Liver Manifestations of COVID-19, Meta-Analysis of International Data, and Recommendations for the Consultative Management of Patients with COVID-19. *Gastroenterology*. 2020;159(1):320-34.e27. DOI:10.1053/j.gastro.2020.05.001
21. Norsal L, Indriolo A, Sansotta N, et al. Uneventful Course in Patients With Inflammatory Bowel Disease During the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Outbreak in Northern Italy. *Gastroenterology*. 2020;159(1):371-2. DOI:10.1053/j.gastro.2020.03.062
22. Cheung S, Quiwa JC, Pillai A, et al. Superior Mesenteric Artery Thrombosis and Acute Intestinal Ischemia as a Consequence of COVID-19 Infection. *Am J Case Rep*. 2020;21:e925753. DOI:10.12659/AJCR.925753
23. Keshavarz P, Rafiee F, Kavandi H, et al. Ischemic gastrointestinal complications of COVID-19: a systematic review on imaging presentation. *Clin Imaging*. 2021;73:86-95. DOI:10.1016/j.clinimag.2020.11.054
24. Singh B, Kaur P. COVID-19 and acute mesenteric ischemia: A review of literature. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2021;43(1):112-6. DOI:10.1016/j.htct.2020.10.959
25. Theoharides TC. COVID-19, pulmonary mast cells, cytokine storms, and beneficial actions of luteolin. *Biofactors*. 2020;46(3):306-8. DOI:10.1002/biof.1633
26. Gu S, Chen Y, Wu Z, et al. Alterations of the Gut Microbiota in Patients With Coronavirus Disease 2019 or H1N1 Influenza. *Clin Infect Dis*. 2020;71(10):2669-78. DOI:10.1093/cid/ciaa709
27. Domínguez-Díaz C, García-Orozco A, Riera-Leal A, et al. Microbiota and Its Role on Viral Evasion: Is It With Us or Against Us? *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:256. DOI:10.3389/fcimb.2019.00256
28. Huang Y, Mao K, Chen X, et al. S1P-dependent interorgan trafficking of group 2 innate lymphoid cells supports host defense. *Science*. 2018;359(6371):114-9. DOI:10.1126/science.aam5809
29. McAleer JP, Kolls JK. Contributions of the intestinal microbiome in lung immunity. *Eur J Immunol*. 2018;48(1):39-49. DOI:10.1002/eji.201646721
30. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345824/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical-case-definition-2021.1-rus.pdf>. Accessed: 26.02.2021.
31. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 NICE guideline [NG188] Published: 18 December 2020. Last updated: 11 November 2021. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG188>. Accessed: 26.02.2021.
32. Mahmoud MH, Alghamdi FA, Alghamdi GA, et al. Study of Post-COVID-19 Syndrome in Saudi Arabia. *Cureus*. 2021;13(9):e17787. DOI:10.7759/cureus.17787
33. Petersen MS, Kristiansen MF, Hanusson KD, et al. Long COVID in the Faroe Islands: A Longitudinal Study Among Nonhospitalized Patients. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):e4058-63. DOI:10.1093/cid/ciaa1792
34. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53(10):737-54. DOI:10.1080/23744235.2021.1924397
35. DosSantos MF, Devalle S, Aran V, et al. Neuromechanisms of SARS-CoV-2: A Review. *Front Neuroanat*. 2020;14:37. DOI:10.3389/fnana.2020.00037
36. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(10):875-82. DOI:10.1016/S2215-0366(20)30287-X
37. Ghoshal UC, Ghoshal U, Rahman MM, et al. Post-infection functional gastrointestinal disorders following coronavirus disease-19: A case-control study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021. DOI:10.1111/jgh.15717
38. Schmulson M, Ghoshal UC, Barbara G. Managing the Inevitable Surge of Post-COVID-19 Functional Gastrointestinal Disorders. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(1):4-7. DOI:10.14309/ajg.0000000000001062
39. Ghoshal UC, Rahman MM. Post-infection irritable bowel syndrome in the tropical and subtropical regions: Vibrio cholerae is a new cause of this well-known condition. *Indian J Gastroenterol*. 2019;38(2):87-94. DOI:10.1007/s12664-019-00959-2
40. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220-32. DOI:10.1016/S0140-6736(20)32656-8
41. Weng J, Li Y, Li J, et al. Gastrointestinal sequelae 90 days after discharge for COVID-19. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(5):344-6. DOI:10.1016/S2468-1253(21)00076-5
42. Noviello D, Costantino A, Muscatello A, et al. Functional gastrointestinal and somatoform symptoms five months after SARS-CoV-2 infection: A controlled cohort study. *Neurogastroenterol Motil*. 2022;34(2):e14187. DOI:10.1111/nmo.14187
43. Marshall JK, Thabane M, Borgaonkar MR, James C. Postinfectious irritable bowel syndrome after a food-borne outbreak of acute gastroenteritis attributed to a viral pathogen. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(4):457-60. DOI:10.1016/j.cgh.2006.11.025
44. Zanini B, Ricci C, Bandera F, et al. Incidence of post-infectious irritable bowel syndrome and functional intestinal disorders following a water-borne viral gastroenteritis outbreak. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(6):891-9. DOI:10.1038/ajg.2012.102



Вейпинг и вейп-ассоциированное поражение легких

В.И. Подзолков, М.В. Ветлужская[✉], А.А. Абрамова, Т.И. Ишина, К.И. Гарифуллина

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

Аннотация

Вейпинг, т.е. использование электронных средств доставки табака и/или других веществ для курения, повышает риск развития вейп-ассоциированного поражения легких. В обзоре приведены данные о клинических проявлениях, методах и критериях диагностики, лечения пациентов с данным заболеванием, а также стратификация риска вейперов и тактика их ведения на основании Ворчестерской классификации.

Ключевые слова: вейпинг, электронные сигареты, синдром EVALI, вейп-ассоциированное поражение легких

Для цитирования: Подзолков В.И., Ветлужская М.В., Абрамова А.А., Ишина Т.И., Гарифуллина К.И. Вейпинг и вейп-ассоциированное поражение легких. Терапевтический архив. 2023;95(7):591–596. DOI: 10.26442/00403660.2023.07.202293

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Vaping and vaping-associated lung injury: A review

Valery I. Podzolkov, Maria V. Vetluzhskaya[✉], Antonina A. Abramova, Tatiana I. Ishina, Karina I. Garifullina

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

Abstract

Vaping, i.e. the use of electronic nicotine/other substances delivery systems, increases a risk of vaping-associated lung injury. The review describes clinical manifestation, methods of diagnosis and diagnostic criteria, treatment of patients with this disease as well as risk stratification of vapers and approaches to their management based on Worchester classification and clinical guidance. The pathogenetic mechanisms of vaping-associated lung injury have been analyzed.

Keywords: vaping, e-cigarettes, EVALI, vaping-associated lung injury

For citation: Podzolkov VI, Vetluzhskaya MV, Abramova AA, Ishina TI, Garifullina KI. Vaping and vaping-associated lung injury: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(7):591–596. DOI: 10.26442/00403660.2023.07.202293

Введение

Вейпинг (от английского vaping – «парение») представляет собой процесс курения электронных сигарет, испарителей и других подобных устройств.

В последние годы распространенность вейпинга неуклонно растет. Согласно данным аналитической компании Euromonitor International в мире насчитывается около 40 млн вейперов [1]. Особую обеспокоенность эпидемиологов и клиницистов вызывает возраст пользователей электронных устройств. В большинстве своем это молодые люди до 30 лет, в том числе школьники [2, 3]. Наиболее высокая распространенность вейпинга, достигшая уровня эпидемии среди лиц молодого возраста, в 2018–2019 гг. зарегистрирована в США. Так, по данным Центра контроля и профилактики заболеваний США в 2019 г. электронные сигареты и вейпы курили 10,5% учеников средней школы и 27,5% старшеклассников [4–6]. Для сравнения: частота использования вейпов в США среди взрослых в 2013–2014 г. не превышала

6,7%, среди старшеклассников – 11,3% в 2017 г. [7]. К основным причинам стремительного распространения вейпинга среди молодежи можно отнести отношение к электронным устройствам для курения как к модному девайсу и широко распространенное мнение об относительной безопасности такой формы курения. Кроме того, электронные сигареты и вейпы стали широко использоваться как альтернатива традиционным сигаретам в период отказа от курения [8].

Как правило, в состав жидкостей для вейпов входят пропиленгликоль, глицерин, различные ароматизаторы, красители и другие добавки, часто – никотин, кроме того, аэрозоли часто содержат соли тяжелых металлов, летучие органические соединения, ацетон, формальдегид, при этом их концентрация, как правило, выше по сравнению с традиционными сигаретами. В США, Канаде и ряде стран Западной Европы разрешено использование тетрагидроканнабинола (ТТК) – психоактивного компонента конопли. Наряду с каннабиоидами вейпы могут использоваться для

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Ветлужская Мария Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №2. Тел.: +7(903)210-53-86; e-mail: vetluzhskaya_m_v@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0001-9733-4813

Подзолков Валерий Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии №2. ORCID: 0000-0002-0758-5609

Абрамова Антонина Аркадьевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №2. ORCID: 0000-0002-3311-6072

Ишина Татьяна Ивановна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №2. ORCID: 0000-0001-7720-0770

Гарифуллина Карина Ильдановна – ординатор. ORCID: 0000-0001-6229-1497

[✉]Maria V. Vetluzhskaya. E-mail: vetluzhskaya_m_v@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0001-9733-4813

Valery I. Podzolkov. ORCID: 0000-0002-0758-5609

Antonina A. Abramova. ORCID: 0000-0002-3311-6072

Tatiana I. Ishina. ORCID: 0000-0001-7720-0770

Karina I. Garifullina. ORCID: 0000-0001-6229-1497

употребления таких запрещенных наркотических средств, как кокаин, героин, метамфетамин и пр. [9].

До настоящего времени в связи с коротким периодом существования вейпов данные по безопасности их употребления являлись достаточно противоречивыми. В 2014 г. эксперты Всемирной организации здравоохранения отметили, что «курение вейпов и электронных сигарет недостаточно исследовано в отношении влияния на здоровье и эффективности в качестве средства лечения никотиновой зависимости и не является безопасной альтернативой курения обычных сигарет» [10]. В мае 2019 г. опубликованы результаты исследования *in vitro*, согласно которому использование устройств без нагрева (IQOS) так же неблагоприятно для легочных эпителиоцитов, как и курение традиционных сигарет [11]. В июле 2019 г. Центром по контролю и профилактике заболеваний США и Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США зарегистрированы первые случаи заболевания легких у курящих электронных устройств, которое получило название «травма легких, ассоциированная с употреблением электронных сигарет или продуктов вейпинга» (e-cigarette, or vaping, product use associated lung injury – EVALI).

Эпидемиология синдрома EVALI

С момента регистрации в США первых случаев синдрома EVALI в июле 2019 по февраль 2020 г. с клиникой данного заболевания госпитализированы 2807 вейперов и зарегистрировано 68 (2,4%) летальных исходов [12]. Среди заболевших 66% составляли лица мужского пола, а средний возраст госпитализированных – 24 года (от 13 до 85 лет), умерших – 49,5 (от 15 до 75) лет. Важно отметить, что большинство (76%) больных оказались моложе 35, а 15% – моложе 18 лет. У 2022 пациентов длительность употребления вейпов до появления симптомов заболевания составила в среднем 90 дней. Из них 82% использовали жидкости для парения с ТГК и другими веществами, 57% – никотинсодержащие составы и другие вещества, 33% – только ТГК, 14% – только никотинсодержащие составы. Данные об источниках (месте покупки) жидкостей для парения предоставили 50% пациентов, использовавших ТГК, и 54% куривших никотинсодержащие составы. Подавляющее большинство (78%) пациентов приобретали составы с ТГК у неофициальных поставщиков, 16% – только в официальных магазинах, 6% – по обоим каналам. В то же время большинство (69%) пациентов, куривших никотин, покупали жидкость для вейпа у официальных поставщиков и только 17% – у неофициальных, 15% – по обоим каналам [13].

Клиническая картина синдрома EVALI

В большинстве (95%) случаев синдром EVALI имел острое начало, характеризующееся появлением кашля, одышки, боли в грудной клетке. У 85% пациентов наблюдались признаки интоксикации: слабость, озноб, лихорадка, у 77% – желудочно-кишечные симптомы: боль в животе, тошнота, рвота, диарея [13].

При физикальном осмотре у большинства больных определялись синдромы поражения верхних дыхательных путей и уплотнения легочной ткани, реже – бронхообструктивный синдром; по данным лабораторного обследования – признаки общевоспалительного синдрома (лейкоцитоз, повышение СОЭ и С-реактивного белка) [14].

Наиболее типичные для вейп-ассоциированного поражения легких жалобы и симптомы представлены в **табл. 1** [15].

Согласно данным S. Kligerman и соавт. (2020 г.) при рентгенологическом исследовании у больных с синдромом EVALI

Таблица 1. Клинические проявления синдрома EVALI [15]

Table 1. Clinical presentation of EVALI [15]

Клинические проявления

Респираторные жалобы:

- Кашель
- Боль в грудной клетке
- Одышка
- Кровохарканье

Желудочно-кишечные симптомы:

- Боли в животе
- Тошнота
- Рвота
- Диарея

Конституциональные симптомы (симптомы интоксикации):

- Слабость, утомляемость
- Миалгии
- Ночная потливость
- Озноб
- Потеря массы тела
- Повышенное потоотделение
- Головная боль

Данные физикального осмотра:

- Температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$
- Влажные мелкопузырчатые хрипы
- Сухие свистящие хрипы
- ЧСС > 100 уд/мин
- ЧД > 20 в минуту

Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений, ЧД – частота дыхания.

Таблица 2. Рентгенологические проявления вейп-ассоциированного поражения легких [15]

Table 2. Radiological patterns of vape-associated pulmonary injury [15]

Признаки, выявляемые при:

- Гиперчувствительном пневмоните
- Острой эозинофильной пневмонии
- Пневмонии с плевральным выпотом
- Организующейся пневмонии
- Острым повреждением легких и острым респираторном дистресс-синдроме взрослых
- Диффузном альвеолярном кровотечении
- Респираторном бронхолит-ассоциированном пневмоните
- Гигантоклеточной интерстициальной пневмонии
- Острой липоидной пневмонии
- Бронхолите

наиболее часто определяются признаки, характерные для пациентов с острым поражением легких и организующейся пневмонией, несколько реже – по типу острой эозинофильной пневмонии и диффузного альвеолярного кровотечения [16]. При компьютерно-томографическом исследовании органов грудной полости выявляют участки «матового стекла», утолщение междолевой плевры преимущественно в базальных отделах легких, так называемый симптом «булыжной мостовой», что наиболее характерно для интерстициальных болезней легких [16, 17]. Варианты рентгенологических проявлений, описанные при вейп-ассоциированном поражении легких, представлены в **табл. 2** [15].

Таблица 3. Гистопатологические изменения в легких у больных с вейп-ассоциированным поражением легких [15]**Table 3. Histopatological pulmonary patterns in patients with EVALI [15]****Цитологические показатели БАЛ**

- Липид-нагруженные альвеолярные макрофаги
- Пенистые макрофаги
- Преобладание нейтрофилов
- Преобладание эозинофилов
- Геморрагический секрет

Результаты гистологического исследования (при трансбронхиальной биопсии)

- Острый альвеолит с внутриальвеолярным фиброзом
- Диффузное альвеолярное повреждение
- Организующаяся пневмония

Результаты гистологического исследования (при хирургической биопсии легких)

- Организующаяся пневмония
- Респираторный бронхиолит-ассоциированный пневмонит
- Десквамативный интерстициальный пневмонит
- Диффузное альвеолярное повреждение
- Липоидная пневмония

В большинстве случаев морфологические изменения легких характеризуются наличием воспалительных изменений, внутриальвеолярного фибрина, а также признаками организующейся пневмонии или бронхиолита. Ранее в качестве диагностического критерия синдрома EVALI рассматривалось обнаружение в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) липид-нагруженных или пенистых макрофагов [18, 19], однако в настоящее время данные изменения считаются неспецифическими [20, 21].

Гистопатологические варианты изменений в легких по данным биопсии представлены в **табл. 3** [15].

Патогенез

В настоящее время основным вероятным патогенетическим фактором развития синдрома EVALI считают ацетат витамина Е, который выявлен у 94% пациентов (у 48 из 51) в смывах БАЛ [22]. Ацетат витамина Е преимущественно используется в качестве биологически активной добавки или в составе кремов для кожи. Однако безопасность ингаляции ацетата витамина Е практически не изучалась. Предполагают, что развитие дыхательной недостаточности может быть обусловлено воздействием данного вещества на функции сурфактанта. Наличие в составе ацетата витамина Е длинного алифатического (гидрофобного) «хвоста» позволяет молекулам проникать глубоко в слой фосфолипидов, составляющих 70–80% сурфактанта. Под воздействием токоферолов фосфотидилхолины переходят из геля в жидкокристаллическую форму, что приводит к снижению поверхностного натяжения альвеол и нарушению диффузии газов в легких. В частности, токсическое действие ацетата витамина Е при вейпинге подтверждено в моделях на животных [23, 24]. Кроме того, в вейпах при пиролизе (термическом разложении) витамина Е может вырабатываться кетен [25], действие которого аналогично фосгену, т.е. он может вызывать токсический бронхит, а в тяжелых случаях – нарушение проницаемости альвеол и быстро прогрессирующий отек легких [26].

Также не исключена возможность влияния других веществ, входящих в состав жидкостей для вейпинга, учитывая, что размер частиц аэрозоля при вейпинге составляет 160–220 нм и они способны достигать бронхиол [27, 28].

Таблица 4. Критерии диагностики синдрома EVALI [29]**Table 4. Diagnostic criteria of EVALI [29]**

Подтвержденный диагноз	Вероятный диагноз
Использование электронных сигарет (вейпов) в течение 90 дней до появления симптомов	Наличие инфекции по данным посева или ПЦР, которая, по мнению лечащего врача, не является единственной причиной поражения легких
И	ИЛИ нельзя исключить инфекцию дыхательных путей (в том числе если лабораторная диагностика не проводилась), но, по мнению лечащего врача, она не может быть единственной причиной поражения легких
Отрицательная панель респираторных вирусов	
И	
Отрицательный анализ на вирус гриппа методом ПЦР или экспресс-тестом (если рекомендовано местными эпидемиологическими службами)	
И	
Отрицательные результаты других клинически значимых инфекций органов дыхания (антигены <i>Streptococcus pneumoniae</i> и легионеллы в моче, посев мокроты при продуктивном кашле, посев смыва из бронхов при проведении БАЛ, посев крови, ВИЧ-ассоциированные оппортунистические инфекции)	
И	
Отсутствие альтернативных причин клинической симптоматики (заболеваний сердечно-сосудистой системы, системных болезней соединительной ткани, онкологических заболеваний)	

Примечание. ПЦР – полимеразная цепная реакция.

Критерии диагностики синдрома EVALI

Расширенные критерии диагностики синдрома EVALI представлены в **табл. 4** [29].

Таким образом, синдром EVALI – диагноз исключения и может являться подтвержденным или вероятным в зависимости от наличия данных об инфекции дыхательных путей.

Обследование, тактика ведения и прогноз больных с синдромом EVALI

Согласно рекомендациям экспертов Центра по контролю и профилактике заболеваний США [30] обследование больных с подозрением на синдром EVALI должно включать:

- 1) подробный анализ жалоб;
- 2) уточнение анамнеза вейпинга – характеристики используемых устройств и жидкостей (состав, источники приобретения жидкостей для вейпа, тип/бренд устройства), частота и продолжительность вейпинга, время последнего эпизода курения, способ парения – аэрозоль, дэббинг, дриппинг;
- 3) тщательную оценку физикальных показателей;
- 4) пульсоксиметрию;
- 5) лабораторное обследование, включающее гематологическое исследование с подсчетом лейкоцитарной формулой и СОЭ, определение С-реактивного белка; инфекционную панель (анализы на вирусы гриппа во время эпидемии, других возбудителей острых респираторных вирусных инфекций, возбудителей внебольничных пневмоний – *S. pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*); химико-токсикологическое исследование мочи, в том числе на каннабиоиды;
- 6) обзорную рентгенографию легких или компьютерную томографию (КТ) легких при тяжелом течении заболевания, наличии осложнений, неинформативности рентгенографии и/или несоответствии рентгенологических и клинических данных;
- 7) консультацию пульмонолога, а также при необходимости – других специалистов (реаниматологов, токсикологов, инфекционистов, психологов, психиатров, наркологов).

Возможно проведение диагностической бронхоскопии с исследованием БАЛ, а также биопсии легких.

Показанием для госпитализации пациентов с синдромом EVALI является снижение сатурации кислорода (SpO_2) в покое менее 95% или развитие респираторного дистресс-синдрома.

В зависимости от клинической картины лечение синдрома EVALI включает назначение антибиотиков, противовирусных препаратов и стероидов. Основной рекомендацией является прекращение курения. В первую очередь речь идет о курении продуктов с ТГК, кроме того, эксперты рекомендуют воздержаться от курения никотинсодержащих продуктов.

После выписки из стационара целесообразно проведение повторной консультации терапевта или пульмонолога в течение первых 48 ч для оценки жизненных показателей, снижения дозы глюкокортикостероидов больным, продолжаящим их прием, а также рекомендаций по поводу прекращения курения и обращения к другим специалистам по мере необходимости (психолог, нарколог и т.п.). Кроме того, необходимы контрольная спирометрия и обзорная рентгенография легких, а через 1–2 мес – исследование способности диффузии газов в легких.

Длительно обездвиженным пациентам необходимо проведение реабилитации с использованием лечебно-физкультурного комплекса и дыхательных тренажеров.

Вейпинг-ассоциированный респираторный дистресс-синдром

Для оптимизации обследования и лечения больных с анамнезом курения вейпов и электронных сигарет в феврале 2020 г. рабочая группа Массачусетского медицинского университета предложила термин «вейпинг-ассоциированный респираторный дистресс-синдром», а также классификацию, основанную на стратификации риска для вей-

Таблица 5. Ворчестерская клиническая классификация вейперов [31]

Table 5. Worcester Vaping Clinical Classification System [31]

Ворчестерские группы	Характеристики
1-я группа	Пациенты, использующие устройства для вейпинга в течение последних 90 дней, у которых НЕТ кашля, боли в грудной клетке, потери массы тела, слабости, одышки
2-я группа	Пациенты, использующие устройства для вейпинга в течение последних 90 дней, у которых ЕСТЬ кашель, боль в грудной клетке, потеря массы тела, слабость или одышка, а SpO_2 составляет <95% в покое или <88% при нагрузке или без ухудшений по сравнению с исходной
3-я группа	Пациенты, использующие устройства для вейпинга в течение последних 90 дней, у которых ЕСТЬ кашель, боль в грудной клетке, потеря массы тела, слабость или одышка, а SpO_2 составляет <95% в покое и <88% при нагрузке или снизилась по сравнению с исходной



Рис. 1. Стратификация риска у вейперов на основании жалоб и данных пульсоксиметрии [31].

Fig. 1. Symptom- and oximetry-based risk stratification of vapers [31].

перов с низкой SpO_2 и рентгенологическими признаками поражения легких, которая представлена в табл. 5 [31].

Данная классификация, учитывающая данные пульсоксиметрии, позволяет определить тактику ведения вейперов, показания для госпитализации, необходимый набор исследований и выбор методов лечения, что представлено на рис. 1, 2 [31].

Согласно данным, представленным на рис. 1, 2, при нормальных показателях SpO_2 и отсутствии патологии легких по данным рентгенографии пациенту необходимо рекомендовать отказ от вейпинга и продолжить наблюдение за ним до полного исчезновения симптомов. Наличие гипоксемии у больных с нормальной рентгенограммой легких требует

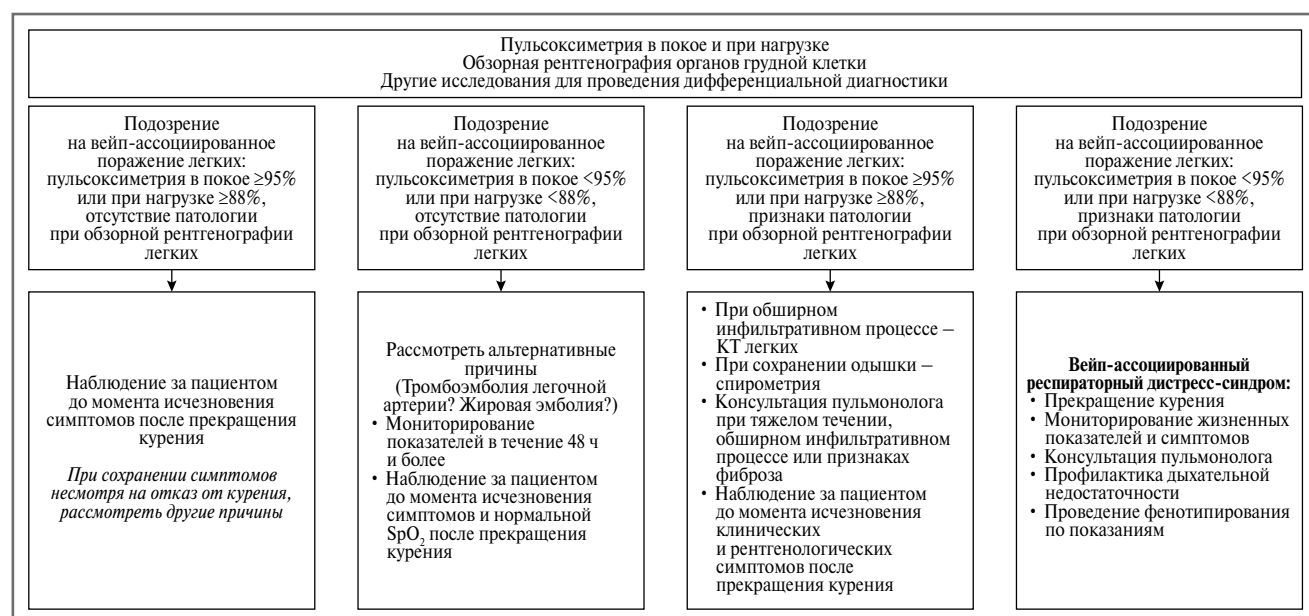


Рис. 2. Тактика ведения пациентов 2 и 3-й групп по Ворчестерской классификации на основании данных пулсоксиметрии и рентгенографии легких [31].

Fig. 2. Management of patients from groups 2 and 3 by Worcester Vaping Clinical Classification System based on oximetry and chest X-ray [31].

проведения тщательного дифференциального диагноза для исключения тромбоза легочной артерии или других причин снижения SpO_2 . У пациентов с нормоксией и признаками патологии при рентгенографии легких необходимо в первую очередь исключить инфекцию нижних дыхательных путей. При персистирующей или нарастающей одышке показано проведение спирометрии. Проведение КТ легких целесообразно при обширном инфильтративном процессе, а также для уточнения характера поражения легких. В частности, фиброзирующий вариант поражения легких по данным КТ наиболее характерен для гигантоклеточной интерстициальной пневмонии, ассоциированной с попаданием в дыхательный тракт аэрозолей тяжелых металлов (кобальта, свинца и пр.), которые выделяются при нагревании вейпа.

При невозможности исключить инфекционный характер поражения легких или наличии у пациента иммунодефицита/риска оппортунистической инфекции показано проведение бронхоскопии с последующим анализом смывов или биоптатов. Выявление более 25% эозинофилов по данным БАЛ наиболее характерно для острой эозинофильной пневмонии. Соотношение лимфоцитов CD4/CD8 в БАЛ менее 1 позволяет предположить наличие гиперчувствительного пневмонита. Обнаружение липид-нагруженных альвеолярных макрофагов свидетельствует о липоидной пневмонии; следует отметить, что у вейперов описаны случаи как экзогенной, так и эндогенной пневмонии с развитием обструкции дыхательных путей. У таких пациентов может быть эффективна санация бронхов в сочетании с высокопоточной оксигенацией и неинвазивной вентиляцией легких без назначения иммуносупрессивной терапии.

У пациентов 3-й группы по Ворчестерской классификации, имеющих признаки гипоксемии в сочетании с патологическими рентгенологическими изменениями в легких, необходимо мониторить симптомы с обязательной непрерывной пулсоксиметрией. Как для профилактики, так и лечения дыхательной недостаточности можно использовать так называемые стимулирующие (побудительные)

спирометры-тренажеры, которые позволяют контролировать глубину вдоха с помощью индикатора и способствуют увеличению эффективности дыхания. При снижении SpO_2 проводится высокопоточная оксигенация. При наличии тахипноэ решается вопрос о проведении неинвазивной вентиляции легких, а также о переходе на искусственную вентиляцию легких. При бронхообструктивном синдроме назначаются ингаляционные бронходилататоры. Вейперам с прогрессирующей дыхательной недостаточностью показано назначение глюкокортикостероидов, особенно при подтверждении так называемого стероид-чувствительного фенотипа поражения легких – острой эозинофильной пневмонии и гиперчувствительного пневмонита.

Таким образом, данная стратификация пациентов позволяет оптимизировать тактику обследования и лечения, а также улучшить прогноз вейперов.

Заключение

Вейпинг может приводить к развитию вейп-ассоциированного поражения легких вплоть до острого респираторного дистресс-синдрома, в первую очередь среди лиц молодого возраста, которые наиболее часто используют вейпы. Учитывая существующие и предполагаемые риски для здоровья, следует проводить информирование населения в целом, особенно молодежи, и в частности медицинских работников о рисках вейпинга и пропагандировать отказ от любых форм курения.

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

БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж

КТ – компьютерная томография

ТГК – тетрагидроканнабиол

EVALI (e-cigarette, or vaping, product use associated lung injury) – травма легких, ассоциированная с употреблением электронных сигарет или продуктов вейпинга
SpO₂ – сатурация кислорода

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Market Research Blog, MacGuill Sh. Growth in vapour products. 2017 Nov 01. Available at: <https://blog.euromonitor.com/growth-vapour-products/> Accessed: 12.05.2022.
- U.S. Department of Health and Human Services. E-Cigarette Use Among Youth and Young Adults. A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2016. Available at: https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/e-cigarettes/pdfs/2016_sgr_entire_report_508.pdf. Accessed: 27.07.2018.
- Miech R, Johnston L, O'Malley PM, et al. Trends in Adolescent Vaping, 2017–2019 October 10, 2019. *N Engl J Med.* 2019;381:1490–1. DOI:10.1056/NEJMc1910739
- Centres for Disease Control and Prevention. Quick facts on the risks of e-cigarettes for kids, teens, and young adults. Available at: https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/Quick-Facts-on-the-Risks-of-E-cigarettes-for-Kids-Teens-and-Young-Adults.html. Accessed: 12.05.2022.
- Kasza KA, Ambrose BK, Conway KP, et al. Tobacco-product use by adults and youths in the United States in 2013 and 2014. *N Engl J Med.* 2017;376(4):342–53. DOI:10.1056/NEJMs1607538
- Miech R, Johnston L, O'Malley PM, et al. Adolescent vaping and nicotine use in 2017–2018 – U.S. National Estimates. *N Engl J Med.* 2019;380(2):192–3. DOI:10.1056/NEJMc1814130
- Jamal A, Gentzke A, Hu SS, et al. Tobacco use among middle and high school students – United States, 2011–2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66(23):597–603. DOI:10.15585/mmwr.mm6623a1
- Huang J, Kornfield R, Emery SL. 100 Million views of electronic cigarette YouTube videos and counting: quantification, content evaluation, and engagement levels of videos. *J Med Internet Res.* 2016;18(3):e67. DOI:10.2196/jmir.4265
- Boccio CM, Jackson DB. Adolescent nicotine and marijuana vaping activity and the use of other illicit substances. *Drug Alcohol Depend.* 2021;219:108469. DOI:10.1016/j.drugalcdep.2020.108469
- Доклад ВОЗ. Электронные системы доставки никотина. Конференция Строн Рамочной конвенции ВОЗ по борьбе против табака, шестая сессия; 1 сентября 2014 г., Москва, Российская Федерация. Режим доступа: https://apps.who.int/gb/fctc/PDF/cop6/FCTC_COP6_10Rev1-ru.pdf?ua=1&ua=1. Ссылка активна на 05.12.2022 [WHO report. Electronic nicotine delivery systems. Conference of the Parties to the WHO Framework Convention on Tobacco Control, sixth session; September 1, 2014, Moscow, Russian Federation. Available at: https://apps.who.int/gb/fctc/PDF/cop6/FCTC_COP6_10Rev1-ru.pdf?ua=1&ua=1. Accessed: 12.05.2022 (in Russian)].
- Sohal SS, Eapen MS, Naidu VGM, Sharma P. IQOS exposure impairs human airway cell homeostasis: direct comparison with traditional cigarette and e-cigarette. *ERJ Open Res.* 2019;5(1):00159–2018. DOI:10.1183/23120541.00159-2018
- Centres for Disease Control and Prevention. Outbreak of lung injury associated with the use e-cigarette, or vaping, products [updated 2020 Feb 25]. Available at: https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html. Accessed: 12.05.2022.
- Layden JE, Ghinai I, Pray I, et al. Pulmonary illness related to e-cigarette use in Illinois and Wisconsin – final report. *N Engl J Med.* 2020;382(10):903–16. DOI:10.1056/NEJMoa1911614
- Crotty Alexander LE, Ware LB, Calfee CS, et al. E-cigarette or vaping product use-associated lung injury: developing a research agenda. An NIH Workshop Report. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(6):795–802. DOI:10.1164/rccm.201912-2332WS
- Hage R, Fretz V, Schuurmans MM. Electronic cigarettes and vaping associated pulmonary illness (VAPI): A narrative review. *Pulmonology.* 2020;5(26):291–303. DOI:10.1016/j.pulmoe.2020.02.009
- Kligerman S, Raptis C, Larsen B, et al. Radiologic, pathologic, clinical, and physiologic findings of electronic cigarette or vaping product use-associated lung injury (EVALI): evolving knowledge and remaining questions. *Radiology.* 2020;294(3):491–505. DOI:10.1148/radiol.2020192585
- Panse PM, Feller FF, Butt YM, et al. Radiologic and pathologic correlation in EVALI. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;215(5):1057–64. DOI:10.2214/AJR.20.22836
- Butt YM, Smith ML, Tazelaar HD, et al. Pathology of vaping-associated lung injury. *N Engl J Med.* 2019;381(18):1780–1. DOI:10.1056/NEJMc1913069
- Maddock SD, Cirulis MM, Callahan SJ, et al. Pulmonary lipid-laden macrophages and vaping. *N Engl J Med.* 2019;381(15):1488–9. DOI:10.1056/NEJMc1912038
- Guerrini V, Panettieri RA Jr, Gennaro ML. Lipid-laden macrophages as biomarkers of vaping-associated lung injury. *Lancet Respir Med.* 2020;8(2):e6. DOI:10.1016/S2213-2600(19)30476-X
- Cecchini MJ, Mukhopadhyay S, Arrossi AV, et al. E-cigarette or vaping product use-associated lung injury: a review for pathologists. *Arch Pathol Lab Med.* 2020;144(12):1490–500. DOI:10.5858/arpa.2020-0024-RA
- Blount BC, Karwowski MP, Shields PG, et al. Vitamin E acetate in bronchoalveolar-lavage fluid associated with EVALI. *N Engl J Med.* 2020;382(8):697–705. DOI:10.1056/NEJMoa1916433
- Bhat TA, Kalathil SG, Bogner PN, et al. An animal model of inhaled vitamin E acetate and EVALI-like lung injury. *N Engl J Med.* 2020;382(12):1175–7. DOI:10.1056/NEJMc2000231
- Alexander LEC, Bellinghausen AL, Eakin MN. What are the mechanisms underlying vaping-induced lung injury? *J Clin Invest.* 2020;130(6):2754–6. DOI:10.1172/JCI138644
- Wu D, O'Shea DF. Potential for release of pulmonary toxic ketene from vaping pyrolysis of vitamin E acetate. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(12):6349–55. DOI:10.1073/pnas.1920925117
- Hardison LS Jr, Wright E, Pizon AF. Phosgene exposure: a case of accidental industrial exposure. *J Med Toxicol.* 2014;10(1):51–6. DOI:10.1007/s13181-013-0319-6
- Geiss O, Bianchi I, Barahona F, Barrero-Moreno J. Characterisation of mainstream and passive vapours emitted by selected electronic cigarettes. *Int J Hyg Environ Health.* 2015;218(1):169–80. DOI:10.1016/j.ijheh.2014.10.001
- Goel R, Durand E, Trushin N, et al. Highly reactive free radicals in electronic cigarette aerosols. *Chem Res Toxicol.* 2015;28(9):1675–7. DOI:10.1021/acs.chemrestox.5b00220
- Krishnasamy VP, Halliwell BD, Ko JY, et al. Update: characteristics of a nationwide outbreak of e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury – United States, August 2019 – January 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(3):90–4. DOI:10.15585/mmwr.mm6903e2
- Jatlaoui TC, Wiltz JL, Kabbani S, et al. Update: interim guidance for health care providers for managing patients with suspected e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury – United States, November 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68(46):1081–6. DOI:10.15585/mmwr.mm6846e2
- Lilly CM, Khan S, Waksmundski-Silva K, Irwin RS. Vaping-associated respiratory distress syndrome: case classification and clinical guidance. *Crit Care Explor.* 2020;2(2):e0081. DOI:10.1097/CCE.0000000000000081



Статья поступила в редакцию / The article received: 05.12.2022

О становлении советской гематологии как самостоятельной научной клинической дисциплины и врачебной профессии

В.И. Бородулин¹, Е.Н. Банзельюк^{✉2}, К.А. Пашков^{1,3}, А.В. Тополянский³

¹ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко» Минобрнауки России, Москва, Россия;

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

³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

На основе критического анализа источников и применения компаратива (сравнительно-исторического метода исследования) авторы раскрывают основополагающую роль академика АН СССР И.А. Кассирского в становлении гематологии как самостоятельной клинической дисциплины в СССР и выдвигают тезис о решающем значении в этом процессе единой гематологической школы Крюкова–Кассирского.

Ключевые слова: И.А. Кассирский, история медицины, гематология, научные школы

Для цитирования: Бородулин В.И., Банзельюк Е.Н., Пашков К.А., Тополянский А.В. О становлении советской гематологии как самостоятельной научной клинической дисциплины и врачебной профессии. Терапевтический архив. 2023;95(7):597–601.

DOI: 10.26442/00403660.2023.07.202283

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

HISTORY OF MEDICINE

On the formation of Soviet haematology as an independent scientific clinical discipline and medical profession

Vladimir I. Borodulin¹, Egor N. Banzelyuk^{✉2}, Konstantin A. Pashkov^{1,3}, Aleksey V. Topolyanskiy³

¹Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

³Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Abstract

On the basis of a critical analysis of sources and the use of comparative historical research method, the authors reveal the fundamental role of Academician of the USSR Academy of Sciences I.A. Kassirsky in the formation of haematology as an independent clinical discipline in the USSR and put forward the thesis of the decisive importance in this process of the unified haematological school of A.N. Kryukov – I.A. Kassirsky.

Keywords: I.A. Kassirsky, history of medicine, hematology, scientific school

For citation: Borodulin VI, Banzelyuk EN, Pashkov KA, Topolyanskiy AV. On the formation of Soviet haematology as an independent scientific clinical discipline and medical profession. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2023;95(7):597–601. DOI: 10.26442/00403660.2023.07.202283

В XIX в. в Германии уже имелись зачатки будущей научной гематологии и исследователи-гематологи. Классик клиники внутренних болезней И.Л. Шенлейн выделил болезни крови как самостоятельную научную проблему «гематозов» (1832 г.). Родоначальник европейской научной патологии Р. Вирхов начал разработку учения о лейкозах (1845 г.). Один из лидеров экспериментальной медицины П. Эрлих в конце века ввел окраску клеток крови и дифференцировал гранулоциты, установил значение костного мозга как места их образования, предложил дуалистичес-

кую теорию кроветворения. На протяжении того же века описаны многие болезни крови. В нескольких ведущих клиниках работали терапевты-гематологи, проводившие исследование периферической крови. Но медицина России вступила в XX в. без диагностического метода исследования периферической крови, общепринятой теории кроветворения и классификации болезней крови и кроветворных органов, т.е. без гематологии как таковой. При этом именно в разработке теории кроветворения вклад русских исследователей очень заметен: еще в XIX в. В.П. Образцов

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Банзельюк Егор Николаевич – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». Тел. +7(495)932-98-28; e-mail: banzelyuk@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7239-8685

Бородулин Владимир Иосифович – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко». ORCID: 0000-0002-8399-050X

Пашков Константин Анатольевич – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко», зав. каф. истории медицины ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-9155-4006

Тополянский Алексей Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-4409-6900

[✉]Egor N. Banzelyuk. E-mail: banzelyuk@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7239-8685

Vladimir I. Borodulin. ORCID: 0000-0002-8399-050X

Konstantin A. Pashkov. ORCID: 0000-0001-9155-4006

Aleksey V. Topolyanskiy. ORCID: 0000-0002-4409-6900

выступил провозвестником унитарной концепции кроветворения («протолейкоцит Образцова» как единственный предшественник клеток крови); в первые десятилетия XX в. профессор гистологии Военно-медицинской академии А.А. Максимов разработал унитарную теорию кроветворения (1907–1911 гг.), блестяще выдержавшую проверку временем («стволовая кроветворная клетка Максимова», 1909); в те же годы московский терапевт и патологоанатом А.Н. Крюков выступил с умеренно унитарной концепцией кроветворения, согласно которой миелопоэтический и лимфопоэтический ростки объединены общей материнской клеткой – гемоцитобластом.

Становление отечественной гематологии в первой половине XX в. связано прежде всего с именами выдающихся терапевтов: А.Н. Крюкова, а также М.П. Кончаловского и Х.Х. Владоса (Москва); М.И. Аринкина, а также М.В. Яновского и Г.Ф. Ланга (Петербург–Ленинград); В.П. Образцова и его ученика Г.П. Хосроева, а также Д.Н. Яновского (Киев); Н.К. Горяева (Казань); М.Г. Курлова (Томск). А.Н. Крюков и М.И. Аринкин сыграли решающую роль в становлении отечественной гематологии как важного научного направления в клинике внутренних болезней. Их книги «Морфология крови» (руководство в трех томах; 1920) и «Атлас крови» (А.Н. Крюков; 1946), «Клиника болезней крови и кроветворных органов» (1928 г.) и «Ретикуло-эндотелиальная система при заболеваниях крови и кроветворных органов» (М.И. Аринкин; 1946) стали «библией» советских гематологов. А.Н. Крюков стал пионером широкого внедрения в отечественную клинику биопсии костного мозга и инициатором применения кортизона при лечении острых лейкозов, автором клинико-морфологического описания болезни Шенлейна–Геноха как геморрагического васкулита. М.И. Аринкин предложил метод прижизненного исследования костного мозга путем пункции грудины, простота и информативность которого обусловили его популярность в мировой практике, и прижизненную пункцию лимфатических узлов. Именно этих исследователей с полным основанием называют основоположниками советской гематологии. В клинике В.П. Образцова в первые десятилетия XX в. выполнено и опубликовано 10 работ по вопросам физиологии и патологии крови [1], включая «Краткое руководство к изучению клинической гематологии для врачей и студентов» Г.П. Хосроева (СПб., 1913). М.П. Кончаловский, Х.Х. Владос в Москве и Г.Ф. Ланг в Ленинграде возглавили направление гематологических исследований, получившее название «функциональной гематологии». К пионерам отечественной гематологии принадлежали также Н.К. Горяев, который в Казанском университете усовершенствовал метод подсчета форменных элементов крови с помощью сетки («камера Горяева»), быстро вытеснившей другие варианты методики, и М.Г. Курлов, в Томском университете вместе с сотрудниками систематически изучавший состав крови человека в условиях нормы и при различных заболеваниях.

Оформление гематологии как самостоятельной научно-учебной дисциплины и врачебной специальности произошло во второй половине XX в. и неразрывно связано с созданием единой гематологической школы Крюкова–Кассирского.

Ученик А.Н. Крюкова Иосиф Абрамович Кассирский родился 16 апреля 1898 г. в Новом Маргелане (с 1910 г. – Скобелев, с 1924 г. – Фергана); с 1915 г. учился в Томском университете, где наибольшее влияние на него оказал ученик В.А. Манасеина профессор М.Г. Курлов, прививший ему интерес к болезням крови и вкус к аускультации серд-

ца. В 1919 г. студент И.А. Кассирский мобилизован в армию А.В. Колчака в качестве зауряд-врача, бежал к красным и полковым врачом в составе 1-й Конной армии С.М. Буденного прошел от Южного Урала до Кубани. В 1920 г. его демобилизовали для завершения медицинского образования; получив диплом лекаря в Саратовском университете (1921 г.), он направился в Ташкент (куда переехали из Ферганы его родители) и, блестяще выдержав крайне жесткую экзаменационную проверку у профессора А.Н. Крюкова, поступил в ординатуру факультетской клиники Туркестанского университета; с 1923 г. он – ассистент этой клиники. Современной оборудованная лаборатория (1925 г.) позволила А.Н. Крюкову развернуть коллективные исследования гематологического и иного профиля; началось формирование научной клинической школы. И.А. Кассирский быстро завоевал положение «правой руки» учителя. С 1930 г. он – доцент клиники тропических болезней Ташкентского медицинского института, с 1931 г. – профессор, заведующий кафедрой. Основные направления его научных исследований в эти годы – краевая патология и тропические болезни, гематология.

В 1931 г. «самый авторитетный ученый-медик в Средней Азии» (по И.А. Кассирскому), о чем свидетельствуют также и материалы Музея здравоохранения Узбекистана (Ташкент) [2], А.Н. Крюков вернулся в Москву, создал в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского клинику неотложной терапии и на ее базе основал одноименную кафедру ЦИУ врачей. С 1934 г. в жизни И.А. Кассирского начался блистательный «московский период» – его пригласили в столицу научным руководителем терапевтического отделения железнодорожной больницы имени Н.А. Семашко (ЦКБ им. Н.А. Семашко ОАО РЖД). Больничный двор примыкал к речушке Будаевке. «Оксфорд на Будаевке» – шутил И.А. Кассирский и имел для этого все основания. Руководству больницы удалось собрать здесь созвездие талантов: Н.В. Коновалов (неврология), А.Е. Рабухин (туберкулез), В.Р. Брайцев (хирургия), М.А. Скворцов (патологическая анатомия) – при таких руководителях отделений и консультантах больничные конференции превращались в школу врачебной мудрости. Сюда и высадились яркий «ташкентский десант» – И.А. Кассирский и его сотрудники: М.Г. Абрамов, Г.А. Алексеев, Д.А. Левина [3].

На базе своего отделения в 1935 г. И.А. Кассирский организовал курсы усовершенствования врачей-терапевтов системы Наркомата путей сообщения СССР; на следующий год курсы включили в состав ЦИУ врачей как филиал кафедры терапии №2, которой руководил Д.Д. Плетнев. И.А. Кассирский с восхищением отмечал врачебный талант Д.Д. Плетнева, он полностью принял новаторские установки его школы в терапии хронической сердечной недостаточности (пить дигиталис «как чай»). Но совместная работа была недолгой: с середины 1937 г. на лидера советской терапии, лечащего врача партийно-советского руководства страны обрушились репрессии, в 1938 г. Д.Д. Плетнев заключен в тюрьму, а в 1941 г. – расстрелян. К лечебно-консультативной работе в «Кремлевке» профессора И.А. Кассирского также привлекали, некоторые его пациенты стали теперь «врагами народа»; у него имелись все основания смотреть в будущее без лишнего оптимизма. К тому же он являлся человеком очень эмоциональным, похоже, что страдал выраженной циклотимией; в конце 1936 г. на фоне тяжелых переживаний, вызванных смертью отца, у него выявилась глубокая депрессия, с которой успешно справился выдающийся московский психиатр М.Я. Серейский. Стресс 1937–1938 гг., конечно, мог вы-

звать декомпенсацию психического статуса, последовала длительная госпитализация в психиатрический стационар. Но с равным успехом можно предложить другую версию: мудрый, дальновидный, осторожный Иосиф Абрамович предпочел путь, проложенный бухгалтером Берлагой из литературной классики И. Ильфа и Е. Петрова «Золотой теленок» (1931 г.), и заблаговременно укрылся в «психиатричке» от возможного преследования. Так или иначе, но в его биографии образовался пробел: в архивах нет документов, относящихся к предвоенным годам деятельности И.А. Кассирского; его ученики приняли коллективное решение опускать эти годы в биографических описаниях.

В годы войны И.А. Кассирский – главный терапевт Главного врачебно-санитарного управления Наркомата путей сообщения СССР (в звании «директора-полковника»; 1942–1952 гг.). На базе ЦКБ им. Н.А. Семашко организован военный госпиталь, терапевтическое и хирургическое отделения которого консультировал И.А. Кассирский. Он стал также консультантом Военной академии имени М.В. Фрунзе. Его неоднократно направляли как терапевта-консультанта в действующую армию на Ленинградский и другие фронты; он являлся одним из организаторов противоэпидемических мероприятий в освобожденном от немцев Сталинграде. К этому времени относится разработка им метода внутригрудного переливания крови и способа транспортировки консервированной крови на сверхдальние расстояния. С окончанием войны И.А. Кассирский вернулся на свою кафедру: 4 августа 1945 г. приказом наркома здравоохранения СССР он утвержден в должности профессора 3-й кафедры ЦИУ врачей [4].

Послевоенные годы в СССР отмечены формированием государственного антисемитизма, апофеозом которого стало печально знаменитое дело врачей 1952–1953 гг. Эти годы стали для И.А. Кассирского временем постоянной тревоги дома и на работе, нараставшей при каждом шуме мотора автомобиля ночью около стоявшего далеко от проезжих улиц его дома, при ударе о раму камня, брошенного в окно квартиры, при грубых антисемитских высказываниях некоторых коллег. Имелись серьезные основания ожидать, что «компетентные органы» после завершения дела врачей приступят и к репрессиям в отношении «врачей-вредителей» в железнодорожной медицине, где ведущей фигурой-мишенью будет И.А. Кассирский. Только со смертью И.В. Сталина и реабилитацией арестованных коллег – бывших «врагов народа» – он смог спокойно вернуться к реализации своих творческих планов. Соответственно, в постоянном бурном потоке его публикаций 1952–1955 гг. – время провала.

В 1950–1960-е годы И.А. Кассирский наряду с Е.М. Тареевым являл собой наиболее яркое воплощение ученого-энциклопедиста в столичной терапевтической клинике. На его кафедре терапии №3 (затем кафедра гематологии) ЦИУ врачей сформировался ведущий в стране центр подготовки врачей-гематологов; здесь проходило становление научной школы И.А. Кассирского; о его сотрудниках говорили, что каждый его ассистент может спокойно занимать профессорскую должность. По воспоминаниям А.И. Воробьева [5], «в клинику Иосиф Абрамович приходил к 9 часам, и сразу начиналась утренняя конференция: доклад дежурного врача, демонстрация интересных больных. В аудитории – врачи и курсанты. Конференция продолжалась около часа. Весь огромный опыт, все что накоплено внутри от чтения литературы, общения с собратьями по делу, рассказывал Иосиф Абрамович именно на этих конференциях... Он работал каждый день, целый день; кажется, один

раз за всю жизнь поехал отдыхать на юг и сбежал оттуда на следующий день. Когда летом жил недолго на даче, писал, сидя в саду в своем кресле. Предоставить себе Иосифа Абрамовича, отправившегося по грибы, плывущего на байдарке, – невозможно. Вместе с тем музыку любил, в консерваторию ходил, а дома устраивал веселые вечера для близких ему людей, сотрудников».

Основным направлением научных интересов И.А. Кассирского, как и его учителя А.Н. Крюкова, оставалось изучение системы крови. Он предложил усовершенствованную конструкцию иглы для безопасной стерильной пункции с извлечением костного мозга по М.И. Аринкину («игла Кассирского», 1930), разработал технику пункции лимфатических узлов и внутренних органов (клиническая цитология) и внедрил метод в клиническую практику, установил показания и противопоказания к проведению цитологической диагностики, обосновал возможности ее использования не только при заболеваниях крови, но и в клинике внутренних болезней в целом (1938 г.). Еще в 1937 г. он обосновал авитаминозную концепцию пернициозной анемии, которую подтвердили, когда открыли витамин B_{12} (1948 г.). И.А. Кассирский разработал диагностические критерии различных форм лейкозов, впервые описал дифференциально-диагностические признаки остеомиелосклероза, выделил гепатолиенальную форму этого заболевания, разработал концепцию анемических остеомиелосклеротических кризов; его учение о лейкомоидных реакциях обосновало их отграничение от болезней крови. Он являлся сторонником программной химиотерапии хронического лимфолейкоза и острых лейкозов, руководил разработкой метода иммуностимулирующей терапии лейкозов с применением бактериальных препаратов (в том числе продигоизана).

И.А. Кассирский внес вклад в изучение инфекционного мононуклеоза – уточнил клиническое течение, определил ряд признаков, позволяющих различать состояние лимфатических узлов при этом заболевании и лейкозах. Он выдвинул идею диспансеризации гематологических больных, стал одним из инициаторов создания в стране службы крови и медико-генетических консультаций. Многолетний опыт его врачебной работы и научных исследований обобщен в руководстве «Клиническая гематология» (1-е изд., 1955 г.; 4-е изд., 1970 г.; в соавторстве с Г.А. Алексеевым), которое стало настольной книгой отечественных гематологов; четвертое издание этой книги отмечено премией имени Н.Д. Стражеско. Он стал заместителем председателя Всесоюзного общества гематологов и трансфузиологов, заместителем главного редактора журнала «Гематология и трансфузиология».

И.А. Кассирский, конечно, являлся прежде всего гематологом, однако творческое его наследие к проблемам гематологии никак не сводится: больше 300 (по другим подсчетам – больше 500) публикаций, в том числе 30 (другие биографы называют «около 40») научных монографий и научно-популярных книг; под его руководством защищено более 50 кандидатских и 15 (по уточненным данным 20) докторских диссертаций [6].

Один из ведущих ревматологов своего времени, он отстаивал стрептококковый генез ревматизма в те годы, когда этот вопрос еще дискутировался; являлся одним из пионеров применения глюкокортикоидов при ревматизме и ряде других терапевтических заболеваний. В 1956 г. вышли его «Лекции о ревматизме». В конце 1950-х годов он предложил сочетать сезонное введение антибиотиков с плановыми регоспитализациями для профилактики рецидивов ревматизма. Кардиоревматологическое направ-

ление исследований его клиники развивали К.П. Иванов, А.И. Воробьев, Г.И. Кассирский. В 1964 г. вышла в свет его совместная с Г.И. Кассирским¹ книга о звуковой симптоматике приобретенных пороков сердца, – в числе первых в отечественной литературе монографий она отразила пересмотр диагностических критериев в связи с разработкой методов оперативной коррекции пороков. «Очерки рациональной химиотерапии» (1951 г.) и другие труды И.А. Кассирского и его школы, посвященные методологическим и методическим вопросам лекарственной терапии, и прежде всего химиотерапии, наряду с трудами учеников и сотрудников Б.Е. Вотчала заложили фундамент для становления отечественной клинической фармакологии. Среди его работ по проблемам истории и методологии медицины и медицинской этики выделяются книги «Рональд Росс и малярийная проблема» (1938 г.) – блестящий образец научно-популярного жанра и «О врачевании. Проблемы и раздумья» (1970 г.), пользовавшаяся исключительным успехом у читателей. В 1958 г. И.А. Кассирского избрали членом-корреспондентом, в 1963 г. – академиком АМН СССР. Он утвержден терапевтом-консультантом «Кремлевки» [4]: официальное признание, пусть и с заметным опозданием, состоялось.

Необычайно яркий человек, И.А. Кассирский оказывался талантлив во всем. Любитель литературы, он писал рассказы, обладал абсолютным музыкальным слухом, играл на флейте и рояле, являлся любителем живописи и театра, архитектуры и истории. Профессор-интеллектуал И.А. Кассирский обладал руками лесковского Левши, способного подковать блоху, что и позволило ему создать иглу с предохранительным передвижным щитком для безопасного прокола тела грудины. Когда ни сестры, ни врачи в отделении не могли попасть в вену больного, подходил профессор и одним легким движением вводил иглу в невидимый сосуд. На кафедральных застольях он блистал находчивостью и остроумием.

В последнее десятилетие жизни И.А. Кассирский страдал спазмом и сужением пищевода и мужественно переносил мучения. После обильного приема пищи на банкете или в зарубежной командировке он выходил в туалет и самостоятельно зондировал пищевод для удаления остатков пищи, а потом возвращался к застолью как ни в чем не бывало. Но к концу его жизненного пути наблюдалось уже не предраковое состояние, оказались очевидны симптомы рака пищевода. Он не сдавался до последних дней жизни – приезжал в клинику, смотрел больных, проводил конференции. Пропал голос – читал лекции, пользуясь микрофоном. Иосиф Абрамович умер 21 февраля 1971 г.; похоронен на Новодевичьем кладбище. Его именем названа улица в Фергане, где он родился; в Москве на зданиях клинической больницы имени Н.А. Семашко, в которой он работал многие годы, установлены мемориальные доски. Но лучший памятник ему – созданная им научная школа.

К гематологической школе И.А. Кассирского относятся академик А.И. Воробьев, профессор М.Г. Абрамов, Г.А. Алексеев, Н.Е. Андреева, Е.Б. Владимирская, А.В. Демидова, Л.И. Идельсон, М.С. Мачабели, а также М.Д. Бриллиант, Л.Д. Гриншпун, Д.А. Левина, Ю.Л. Милевская и др. Наличие множества видных учеников И.А. Кассирского, в том числе и тех, кто стартовал как врач и исследователь под руководством А.Н. Крюкова, а затем, несомненно, принад-

лежал к школе И.А. Кассирского, выдвигают вопрос о соотношении научных школ А.Н. Крюкова и И.А. Кассирского. Оба выдающихся клинициста являлись не гематологами, а терапевтами широкого профиля; оба создали терапевтические школы, разрабатывавшие наряду с гематологией и другие направления терапевтической науки, в том числе патологию органов кровообращения. Но при этом А.Н. Крюкова и его учеников (С.Г. Моисеев, О.И. Глазова) интересовала главным образом проблема инфаркта миокарда, а ревматизмом и ревматическими пороками сердца они не занимались; И.А. Кассирский же являлся одним из самых заметных ревматологов своего времени, а проблема инфаркта миокарда среди его творческих интересов не значилась. У нас нет оснований говорить о единой терапевтической школе Крюкова–Кассирского.

Вместе с тем в гематологии – основном для них обоих направлении исследований – И.А. Кассирский и его ученики развивали взгляды А.Н. Крюкова, сохраняли клинко-морфологический стиль работы, что подсказывает нам: речь идет о единой школе Крюкова–Кассирского. Именно эта гематологическая школа Крюкова–Кассирского оказала решающее влияние на процесс становления гематологии в СССР как самостоятельной клинической научно-учебной дисциплины и врачебной профессии. На кафедре терапии №3 (затем – кафедра гематологии и интенсивной терапии ЦИУ врачей, ныне – кафедра гематологии и трансплантологии имени академиков И.А. Кассирского и А.И. Воробьева РМАНПО) при И.А. Кассирском и его преемнике (с 1971 г.) А.И. Воробьеве, а также на основе публикаций сотрудников кафедры получили специальную подготовку гематологи страны – в своем подавляющем большинстве. Научные труды и открытия А.Н. Крюкова, М.И. Аринкина и И.А. Кассирского, а в последней трети XX в. – З.С. Баркагана, А.И. Воробьева, Л.И. Идельсона, М.С. Мачабели вошли в золотой фонд клинической науки. Гематология в СССР стояла в ряду клинических дисциплин, развитие которых соответствовало самым высоким требованиям мировой клинической медицины.

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.

¹Генрих Иосифович Кассирский (1929–2013) – сын и ученик И.А. Кассирского, кардиолог, профессор, руководитель отделения реабилитации больных врожденными пороками сердца Института кардиохирургии им. В.И. Бураковского НЦССХ им. А.Н. Бакулева; автор книги «Академик И.А. Кассирский. Жизнь. Научное творчество. Врачевание» (М., 2011).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бревнов В.П. Роль В.П. Образцова и его школы в развитии отечественной и советской гематологии. *Врачебное дело*. 1974;2:6-9 [Brevnov VP. The role of V.P. Obratsov and his school in the development of Russian and Soviet hematology. *Vrachebnoe delo*. 1974;2:6-9 (in Russian)].
2. Машарипова Ш.К. Вклад профессора А.Н. Крюкова в развитие терапевтической службы и науки в Узбекистане. *Терапевтический архив*. 2002;74(1):81-2 [Masharipova ShK. Contribution of Professor A.N. Kryukov in the development of therapeutic services and science in Uzbekistan. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2002;74(1):81-2 (in Russian)].
3. Воробьев А.И. Оксфорд на Будаике. Московский доктор. *Вестник Московского городского научного общества терапевтов*. 2013;2(130):1-3 [Vorobiev AI. Oxford na Budaike. Moskovskii doktor. *Vestnik Moskovskogo gorodskogo nauchnogo obshhestva terapevtov*. 2013;2(130):1-3 (in Russian)].
4. Личное дело И.А. Кассирского. Архив РМАПО. Ф. Р-9566. Оп. 3 л/д. Ед. хр. 891 [Lichnoe delo I.A. Kassirskogo. Archive of RMAPO. Coll. R-9566. Aids. 3 p/f. Fol. 891 (in Russian)].
5. Воробьев А.И. Иосиф Абрамович Кассирский (к столетию со дня рождения). *Проблемы гематологии и переливания крови*. 1998;1:6-12 [Vorobiev AI. Iosif Abramovich Kassirsky (on the centenary of his birth). *Problemy gematologii i perelivaniya krovi*. 1998;1:6-12 (in Russian)].
6. Воробьев Р.И. И.А. Кассирский и его вклад в медицину. М.: Медицина, 1988 [Vorobiev RI. I.A. Kassirskii i ego vklad v meditsinu. Moscow: Meditsina, 1988 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.12.2021



Скорбный лист доктора Боткина (к 190-летию со дня рождения)

А.И. Дворецкий✉

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

Аннотация

В статье представлена и обсуждается история болезни Боткина с акцентом на его кардиальную патологию. Анализ клинической симптоматики и динамики заболевания предоставляет возможность с позиций современной клинической кардиологии характеризовать особенности течения заболевания Боткина на всех этапах его кардиологического континуума, оценить уровень диагностики и тактику ведения подобных пациентов. Обсуждается вопрос о коморбидности ишемической болезни сердца и желчнокаменной болезни, имевшей место у С.П. Боткина.

Ключевые слова: С.П. Боткин, Н.А. Белоголовый, Н.И. Соколов, грудная жаба, инфаркт миокарда, желчнокаменная болезнь

Для цитирования: Дворецкий А.И. Скорбный лист доктора Боткина (к 190-летию со дня рождения). Терапевтический архив. 2023;95(7):602–606. DOI: 10.26442/00403660.2023.07.202310

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

HISTORY OF MEDICINE

Dr. Sergey P. Botkin's case sheet

Leonid I. Dvoretzky✉

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

Abstract

The article presents and discusses Botkin's case sheet focused on his cardiac disease. Analysis of the clinical symptoms and course of the disease provides an opportunity from the standpoint of modern clinical cardiology to characterize the features of Botkin's disease course at all stages of its cardiological continuum and assess the diagnostic capabilities and managing approach to such patients. The comorbidity of ischemic heart disease and gallstone disease in the case of Dr. Sergey P. Botkin, a Russian general practitioner, pathologist, physiologist, and one of the founders of scientific medicine in Russia, is being discussed.

Keywords: Dr. Sergey P. Botkin, Dr. Nikolai A. Belogolovy, Dr. Neil I. Sokolov, angina pectoris, myocardial infarction, cholelithiasis

For citation: Dvoretzky LI. Dr. Sergey P. Botkin's case sheet. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(7):602–606.

DOI: 10.26442/00403660.2023.07.202310

История болезни (в России до XVIII в. – «скорбный лист») Сергея Петровича Боткина, являющаяся важной страницей жизни выдающегося врача и ученого, позволяет оценить характер и особенности его заболевания с позиций современной медицины. Жизни и профессиональной деятельности Боткина посвящена многочисленная литература, среди которой наиболее подробный патографический материал о Боткине представлен в книге Н.А. Белоголового [1], известного русского врача и друга С.П. Боткина, находившегося рядом с ним до последних дней его жизни. Другим источником сведений о состоянии здоровья С.П. Боткина является «История болезни С.П. Боткина», написанная его ассистентом Н.И. Соколовым и изданная в 1890 г. [2]. Нил Иванович Соколов являлся фактически лечащим врачом С.П. Боткина, наблюдавшим его на протяжении длительного времени и оставившим нам бесценный документ с детальным описанием и анализом заболевания выдающегося врача и ученого.

В 1857 г. у Боткина возникли первые признаки заболевания, которым он страдал всю жизнь. Симптоматика проявлялась острыми болями в животе и характеризовалась «...такими бурными и загадочными припадками, что болезнь принята за острое воспаление брюшины...» [1]. А вот что писал наблюдавший Боткина его ассистент Н.И. Соко-

лов: «В высшей степени жестокие в то время приступы боли были для него тем тяжелее, что ни он сам, ни окружающие его врачи долго не могли определить сущности болезни... а потому знаменитый Траубе (известный немецкий врач – Л.Д.), ввиду тяжести и упорства припадков, ощупывая к тому же болезненную опухоль в правом подреберье, заподозрил даже рак печени» [2]. Эта «опухоль» а правом подреберье представляла собой, по всей вероятности, увеличенный в размере, воспаленный желчный пузырь (холецистит?), что вызвало болевой приступ, обозначавшийся прежде как «желчная колика». Первый высказал предположение о диагнозе друг Боткина знаменитый физиолог И.М. Сеченов, который, увидев случайно после одного из приступов мочу больного, обнаружил в ней при исследовании большое количество желчных пигментов. А вскоре при дальнейших исследованиях в испражнениях нашелся камень, что подтверждало наличие у Сергея Петровича желчнокаменной болезни (ЖКБ). С этих пор симптоматика ЖКБ часто появлялась у Боткина то в виде острых болевых приступов с более или менее продолжительными перерывами, то в форме желудочно-кишечного дискомфорта. Основным методом лечения больных ЖКБ являлось использование минеральных вод, в связи с чем Боткин на протяжении почти 15 лет регулярно посещал Карлсбад, наиболее популярный бальнеологический курорт.

Информация об авторе / Information about the author

✉Дворецкий Леонид Иванович – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(916)676-45-45; e-mail: dvoretzki@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3186-0102

✉Leonid I. Dvoretzky. E-mail: dvoretzki@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3186-0102

Первое коронарное событие

Зимой 1882 г., когда Сергей Петрович на фоне полного здоровья, выкурив вторую утреннюю сигару (обычно выкуривал две сигары), внезапно почувствовал «жестокое стеснение в груди и удушье» и только с помощью домашних добрался до кабинета. Осмотревший его Нил Иванович Соколов обнаружил тахикардию, а спустя 3 дня после приступа – шум трения перикарда, который выслушивался на протяжении двух дней. Боль в груди продолжала беспокоить С.П. Боткина еще в течение 3 дней, причем все это время он сидел и даже спал сидя [2]. Как только ему стало легче и появилась возможность двигаться, он тотчас поехал в клинику.

В соответствии с уровнем медицины второй половины XIX в., имеющимися знаниями и личным опытом врачей клиническую симптоматику у Боткина расценили как приступ грудной жабы, первое описание которой сделано в 1768 г. знаменитым английским врачом Уильямом Геберденом. Очевидно, что врачи «боткинской эпохи», хорошо знакомые с описанием У. Гебердена, мало знали о причине, клинических проявлениях и осложнениях инфаркта миокарда (ИМ), который прижизненно практически не диагностировался, а выявлялся при вскрытии пациентов, умерших от неизвестных причин. Более того, считалось, что развитие ИМ не совместимо с жизнью. Примечательно, что первые сообщения об ИМ в виде казуистических случаев стали появляться в литературе спустя почти 100 лет после описания У. Геберденом грудной жабы. И только через 20 лет после смерти С.П. Боткина, в 1909 г., ставшем событийным в кардиологии, киевские врачи В.П. Образцов и Н.Д. Стражеско представили доклад на первом съезде российских врачей: «К симптоматологии и диагностике тромбоза венечных артерий сердца». В своем сообщении авторы впервые подробно описали клинические варианты ИМ (*status anginosus*, *status asthmaticus* и *status gastralgicus*), развившегося в результате тромбоза коронарных артерий, что подтверждено при патологоанатомическом исследовании [3]. Что касается перикардита, то выслушиваемый в первые 3 сут ИМ шум трения перикарда носит имя петербургского врача В.М. Кернига (шум Кернига), впервые описавшего его в 1892 г. и расценившего как одно из проявлений стенокардии (*pericarditis episthenocardica*). Однако наиболее вероятно, что речь при этом шла о больных с ИМ, тем более что перикардит диагностировался Кернигом «у больных с многочасовыми приступами грудной жабы» [4].

Таким образом, клиническая симптоматика («жестокое стеснение в груди и удушье» в течение 3 дней, тахикардия) позволяла в первую очередь предполагать наличие у С.П. Боткина ИМ. Заболевание осложнилось развитием перикардита и, возможно, острой левожелудочковой недостаточностью (*status asthmaticus*, по определению Образцова и Стражеско) с учетом указаний на удушье и вынужденное сидячее положения пациента («три дня просидел в кресле»).

Диагностическая концепция С.П. Боткина о собственном заболевании

Несогласным с этим диагнозом оставался лишь сам пациент, Сергей Петрович Боткин. Он приписывал собственный приступ «...временному нервному расстройству сердца под влиянием присутствия камней в желчном пузыре и думал легко поправить свое нездоровье на свободе во время летнего отдыха» [1]. Появление шума трения перикарда он также объяснил «временным функциональным расстройством сердца и его сосудов» [2]. Анализируя

клинические проявления своего заболевания и основываясь на личном опыте, С.П. Боткин выстроил оригинальную концепцию патогенетической связи между кардиальными симптомами и имеющейся у него ЖКБ. Вот что он писал по этому поводу в своих клинических лекциях еще до развития у себя первого ангинозного приступа: «Нередко *cholelithiasis* выражается в явлениях, сосредотачивающихся преимущественно в области сердца... в особенности в тех случаях, где передвижение камня совершается в *ductus cysticus*, вы нередко не услышите жалоб на расстройство пищеварения, боль, вздутие живота и т.п., но больной будет жаловаться преимущественно на приступы болей в стороне сердца, идущие с явными изменениями его функции, картиной стенокардии...» [5]. Будучи убежденным в причинной роли патологии желчного пузыря в развитии первого и последующих «сердечных приступов», он уделял основное внимание лечению ЖКБ (бальнеологическое лечение, использование минеральных вод, диета).

Дальнейшее течение заболевания

На протяжении нескольких лет после первого приступа, судя по записи Н.И. Соколова, «...резко выраженных, тяжелых приступов грудной жабы не было...», что не исключало отсутствие загрудинных болей вообще. Действительно, Н.А. Белоголовый указывает, что во время пребывания на отдыхе в Финляндии приступы продолжали повторяться, но редко и в более легкой форме. Новый тяжелый приступ возник у Сергея Петровича в 1886 г. именно в Финляндии после неожиданной смерти его 5-летнего сына. На этот раз симптоматика характеризовалась не столько удушьем, сколько болью и ощущением «кола в груди». С учетом тяжести и длительности приступа, продолжавшегося 5 дней, не исключался повторный ИМ, хотя, по свидетельству Н.И. Соколова, никаких серьезных изменений со стороны сердца и сосудов не выявлялось. Зимой 1887 г. временами появлялись ощущения «кола в груди» и стеснение дыхания, особенно при ходьбе, что могло быть расценено как постинфарктная стенокардия. В 1887 г. Боткин решил отправиться на морские купания в Биарриц, хотя близкие ему врачи предупреждали, что с купаниями надо быть осторожным, поскольку незадолго до выезда из России у него открылось небольшое легочное кровоотечение [2]. И действительно, первая же попытка выкупаться в море вызвала такое сильное удушье, что продолжать далее купания не представлялось возможным, и он едва вышел из моря. После этого эпизода он заменил купания ваннами и душем, которые оказали благоприятный эффект и переносились очень хорошо.

Состояние С.П. Боткина в середине 1888 г. подробно описано Н.И. Соколовым. «20 мая, перед отъездом в Финляндию он говорил, что всю зиму провел нехорошо: прогулки снова прекратил совсем, ночи иногда спал плохо от удушливого кашля, бывали кровохарканья, которые особенно его тревожили... При исследовании его в то время я нашел: перебои в учащенном пульсе, сердечный толчок слаб, размеры сердца увеличены, резкая аритмия в сердце, длинный систолический шум у верхушки при крайне слабом первом тоне, акцента в больших сосудах не было. Уменьшение звучности справа, где и дыхание было несколько ослаблено. Печень увеличена и очень болезненна» [2]. Результаты этого осмотра свидетельствовали о наличии признаков тяжелой сердечной недостаточности («сердечный толчок слаб», «крайне слабый первый тон», увеличение и болезненность печени), а также нарушениях ритма сердца, наиболее вероятно, фибрилляции предсердий («перебои в учащенном пульсе», «резкая аритмия в сердце»).

Последний год жизни С.П. Боткина

Вторая половина 1889 г., последнего года жизни Боткина, проходит в мучительных поисках оптимального курортного места для водолечения в расчете на стабилизацию состояния, характеризующегося признаками тяжелой сердечной недостаточности. Он начинает лихорадочно метаться по Европе, пытаясь отыскать место с такими благоприятными климатическими условиями, которые дали бы возможность избавиться, хоть немного, от угнетающего его удущья. Последним «курортным прибежищем» С.П. Боткина стала Ментона, куда он прибыл в ноябре 1889 г. Тем временем тяжесть заболевания нарастала, возникали новые клинические события, детально описанные и проанализированные Н.И. Соколовым. «Вечером 16 ноября вдруг появились довольно значительно кровохарканье и боли в правом боку по аксиллярной линии. При исследовании на месте, соответствующем боли, оказался ограниченный сухой плеврит, который через 2–3 дня прошел, но кровохарканье все продолжалось; Сергей Петрович слег уже в постель. Сердце заметно еще более ослабло, развилась опять аритмия, которой летом не было, систолический шум усилился, появился акцент в легочной артерии на втором тоне, поперечник увеличился еще более, верхняя граница сердца поднялась, что указывало на расширение предсердий, мочи было мало, она содержала белок, которого тоже раньше не было, отек ног увеличился, стали появляться обмороки, которые настолько испугали самого больного, что он сознательно желал проститься с детьми, которых и выписал из Петербурга» [2]. Описанная клиническая картина не вызывает сомнений в возникновении у больного с рецидивирующей фибрилляцией предсердий тромбозомии легочной артерии (ТЭЛА) с развитием инфаркта легкого, осложненного плевритом, легочной гипертензией и усугублением правожелудочковой сердечной недостаточности.

Сохраняя твердую убежденность в том, что основной причиной клинических проявлений является ЖКБ и не испытывая отчетливого эффекта от бальнеологического и гидротерапевтического лечения, Сергей Петрович стал настаивать на хирургическом лечении. 15 декабря 1889 г. в Ментону прибыл знаменитый английский хирург Лоусон Тейт, обладавший поразительным мастерством физической диагностики органов брюшной полости. По свидетельству Н.И. Соколова, «...он осмотрел С.П. Боткина и довольно ясно прощупал камень, ущемленный в одном из желчных протоков, но произвести операцию решительно отказался по причине большой слабости сердечной мышцы» [2]. Однако расстроенный и не удовлетворенный заключением хирурга Боткин продолжает искать других консультантов. Ведь он по-прежнему убежден, что во всем виновата патология желчного пузыря и надо найти только хирурга, который бы согласился произвести операцию после того, как «сердце хоть немного окрепнет» [2]. По его настойчивой просьбе приглашается известный немецкий врач-интернист Адольф Куссмауль, который утешил Сергея Петровича, согласившись с ним относительно самостоятельного заболевания желчного пузыря, но тем не менее убедил его в необходимости лечить и сердце. Этот консилиум у постели больного С.П. Боткина оказался последним. На 4-й день после отъезда А. Куссмауля, 12 декабря 1889 г., Сергей Петрович скончался при нарастающих явлениях сердечной недостаточности.

Протокол вскрытия

Вскрытие тела С.П. Боткина, по свидетельству Н.И. Соколова, производил в Ментоне доктор Хаис в присутствии

двух сыновей Сергея Петровича (Е.С. Боткина и С.С. Боткина), а также Н.А. Белоголового. Приводим описание (в оригинале) макроскопической и микроскопической картины различных органов.

«**Легкие.** В обеих плеврах небольшое количество жидкости. Ткань проходима, богата кровью, немного отека. В нижней части правого легкого спереди прощупывается уплотненное место, величиною в небольшую грушу, на разрезе темно-красного цвета.

«**Сердце.** В полостях перикарда немного серозной жидкости. Сердце значительно увеличено во всех размерах, особенно же правая его половина... на середине передней стенки левой половины сердца, ближе к верхушке, крепкое сращение обоих листков перикарда... Полости желудочков и особенно предсердий сильно растянуты. Левое предсердие наполнено темно-красными сгустками свернувшейся крови... В двух местах замечается истончение стенки, почти до полного отсутствия мышечного слоя, так что утолщенный эндокардиум прилежит к утолщенному перикардию. Одно из этих мест находится на передней стенке желудочка, почти круглой формы в 3 сант в диаметре и соответствует по своему положению вышеописанному месту сращения листков перикарда. Внутренняя поверхность желудочка в этом месте заметно вдавлена. Другое истонченное место находится посередине задней стенки в 3 сант в диаметре. Мускулатура левого желудочка кроме описанных истонченных мест, дрябля, бледно-коричневого цвета и на разрезах, особенно в перегородке желудочков пронизана рубцовыми пятнами и полосами. При микроскопическом исследовании сердечной мышцы оказалось, что только некоторые волокна сохранили свою исчерченность и то только в левом желудочке, в правом же почти все волокна вместо исчерченности представляют мелкие и крупные капли жира. Венечные артерии слегка извилисты, в разрезах их стенок также бланши известковой плотности, распространяющиеся на протяжении около 5 сант...».

«**Желчный пузырь** несколько напряжен, наполнен холестериновыми камнями в количестве 246 разной величины... почти всюду внутренняя поверхность пузыря имеет вид плотной рубцовой ткани» [2].

Клинико-анатомические сопоставления

Как видно, при макроскопическом исследовании легких имеются морфологические признаки сердечной недостаточности (полнокровие и отечность легочной ткани, наличие жидкости в плевральных полостях). Выявленный уплотненный участок в нижней доле правого легкого, темно-красного цвета на разрезе, представлял собой, наиболее вероятно, инфаркт легкого в результате ТЭЛА. Значительное увеличение сердца во всех размерах, «особенно же правой его половины», позволяет предполагать наличие легочной гипертензии вследствие патологии миокарда левого желудочка, а также в результате рецидивирующих ТЭЛА у больного фибрилляцией предсердий (по современным представлениям, легочная гипертензия в результате поражения левых отделов сердца и хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия) [6]. Менее вероятно предположение о легочной гипертензии вследствие поражения легких (хроническая обструктивная болезнь легких?) у такого заядлого курильщика, каким являлся Боткин. Клинически диагностированный перикардит в первые сутки перенесенного в 1882 г. ИМ подтверждался на вскрытии наличием «крепких сращений обоих листков перикарда». Важным морфологическим признаком патологии миокарда следует считать «истончение стенки почти до полного отсутствия мышечного слоя», настолько выраженное, что

«утолщенный эндокардиум прилежит к утолщенному перикардию». На секции выявлено два таких истонченных участка в миокарде левого желудочка размером до 3 см, причем один из них находился в месте сращения листков перикарда, что свидетельствовало о перенесенном трансмуральном ИМ. Выявленные посмертные изменения миокарда позволяют с высокой вероятностью предполагать развитие постинфарктной аневризмы у Боткина, перенесшего повторные ИМ, и могут объяснять тяжелую прогрессирующую сердечную недостаточность. В остальных участках миокарда выявлялась дряблость мускулатуры левого желудочка и признаки постинфарктного кардиосклероза («мускулатура на разрезах, особенно в перегородке желудочков пронизана рубцовыми пятнами и полосами»). Результаты гистологического исследования подтверждали тяжелое поражение сердечной мышцы, особенно правого желудочка: «... только некоторые волокна сохранили свою исчерченность и то только в левом желудочке, в правом же почти все волокна вместо исчерченности представляют мелкие и крупные капли жира» [2]. Наличие многочисленных камней (246!) в желчном пузыре подтверждало диагноз ЖКБ с признаками хронического холецистита, о чем свидетельствует картина внутренней стенки желчного пузыря («почти всюду внутренняя поверхность пузыря имеет вид плотной рубцовой ткани»). Как и оказалось, ЖКБ сопутствовала основному сердечному заболеванию, связанному с атеросклеротическим поражением коронарных артерий. «Венечные артерии слегка извилисты, в разрезах их стенок также бляшки известковой плотности, распространяющиеся на протяжении около 5 сант». Именно это заболевание, именуемое ишемической болезнью сердца (ИБС), с его осложнениями, определяло характер течения, прогноз и летальный исход.

По мнению Н.И. Соколова, «...сущность болезни Сергея Петровича и непосредственная причина его смерти лежала в *перерождении сердечной мышцы*. Причина слабой деятельности сердца, которая уже со всей очевидностью обнаружилась еще два года тому назад лежала именно в анатомической несостоятельности сердечной мышцы... шедший прогрессивно процесс в сердечных сосудах глубоко нарушал питание самого сердца: мышца его потерпела перерождение и повсюду развилась соединительная ткань во всех направлениях». Среди факторов риска ИБС у Боткина следует назвать курение, которое он сам считал одной из основных причин своего заболевания. После первого приступа в 1882 г. он даже перестал употреблять для курения сигары, хотя не прекратил курения вообще. «Если бы я не курил, то прожил бы на 10–15 лет больше», – сокрушался Сергей Петрович, прозорливо оценивая негативную роль курения, подтвержденную эпидемиологическими исследованиями XX–XXI в. о значительно более частом развитии тромбозов и ИМ у курильщиков [7].

В посмертном обсуждении характера заболевания Боткина обращает внимание один из следующих комментариев Н.И. Соколова по поводу первого коронарного события у Боткина: «Первый жестокий приступ грудной жабы в 1882 г. был вызван вероятно уже закупоркой одной из ветвей венечной артерии и, развившийся в конце этого припадка, перикардит – который найден и при вскрытии – был явлением реактивного воспаления на месте инфаркта в стенке, вследствие предполагаемого тромба» [2]. Как видно, все расставлено по своим местам и представлен кардиоваскулярный континуум пациента: закупорка одной из ветвей венечной артерии – инфаркт – реактивный перикардит. Впервые при обсуждении истории болезни Боткина фигурирует фраза: «инфаркт в стенке, вследствие

предполагаемого тромба». И это за 20 лет до эпохального сообщения В.П. Образцова и Н.Д. Стражеско о прижизненной диагностике ИМ! Таким образом, причина сердечного заболевания у Боткина заключалась в наличии атеросклероза коронарных артерий, осложненного тромбозом с развитием повторных ИМ, последующей прогрессирующей сердечной недостаточностью, нарушениями ритма, ТЭЛА. Но какое же место занимала ЖКБ, которой Боткин придавал ведущую роль в течении своего заболевания?

ХКС. От Боткина до наших дней

В своих «Клинических лекциях» С.П. Боткин ссылался на нередкие случаи наличия у больных ЖКБ не только загрудинных болей, но также нарушений ритма и признаков сердечной недостаточности [5]. Разнообразные кардиальные проявления у больных ЖКБ принято обозначать как холецистокардиальный синдром (ХКС). Под этим термином понимают совокупность метаболических и функциональных нарушений миокарда, возникающих в результате негативного воздействия на сердечную мышцу патологических процессов в билиарной системе. Данный синдром фактически впервые описан Боткиным, который наблюдал ХКС у больных с отсутствием заболевания сердца и даже пытался представить себя «обладателем» этого синдрома. Поэтому ХКС справедливо следует обозначать как синдром Боткина с учетом его работ, предвосхитивших результаты современных исследований по данной проблеме. Что касается наличия ИБС и ЖКБ у одного и того же больного, то в настоящее время эти случаи получили свою трактовку в свете учения о коморбидности [8]. По данным метаанализа, охватывающего 270 тыс. обследованных, риск развития ИБС у больных ЖКБ колебался от 15 до 33%, составляя в среднем 23% [9]. Данные о течении заболевания Боткина и результаты патологоанатомического исследования позволяют расценивать его заболевание как первый детально описанный случай коморбидности ИБС и ЖКБ, носителем которой оказался знаменитый клиницист.

Допускал ли С.П. Боткин наличие самостоятельного заболевания сердца с момента первого приступа и в дальнейшем, при развитии таких проявлений, как аритмии, приступы удушья, отеки, увеличение размеров печени? Однажды он выслушал свое сердце бинаурикулярным стетоскопом и сказал: «Да, шумок довольно резкий», – и больше такого исследования уже не производил. Такой лаконичный комментарий мог свидетельствовать по крайней мере о признании сосуществования сердечной патологии и ЖКБ. Свои «диагностические» соображения он однажды высказал Н.А. Белоголовому: «Ведь это моя единственная зацепка; если у меня самостоятельная болезнь сердца, то ведь я пропал; если же оно функциональное, отраженное от желчного пузыря, то я могу еще выкарабкаться» [1]. В этих словах, вероятно, может быть найден ответ на вопрос относительно «ошибки доктора Боткина». Как опытный врач, Боткин все-таки признавал реальность самостоятельного заболевания сердца, но гнал эту мысль прочь, как всякий больной, ищущий диагностического убежища в признании у себя прогностически менее тяжелого заболевания, не требующего изменения образа жизни и ограничений в работе. Как пишет Н.А. Белоголовый, «...для этого прежде всего потребовалась бы... полная перемена образа жизни, уклонение от всяких волнующих занятий, обречение себя на бездействие, – и Боткин был бы не Боткин, если бы он согласился на такие требования» [1]. Ведь жизнь Сергея Петровича Боткина заключалась в непрерывном служении больному человеку и медицинской науке.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that he has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

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

Список сокращений

ЖКБ – желчнокаменная болезнь
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
ХКС – холестерокардиальный синдром

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Белоголовый Н.А. С.П. Боткин. Его жизнь и врачебная деятельность. СПб., 1892 [Belogolovyi NA. S.P. Botkin. Ego zhizn' i vrachebnaia deiatel'nost'. Saint Petersburg, 1892 (in Russian)].
2. Соколов Н.И. История болезни С.П. Боткина. СПб., 1890 [Sokolov NI. Istoriia bolezni S.P. Botkina. Saint Petersburg, 1890 (in Russian)].
3. Obrastzow WP, Straschesko ND. Zur Kenntnis der Thrombose der Koronararterien des Herzens. *Z Klin Med.* 1910;71:116-32.
4. Керниг В.М. О перикардите и других объективных изменениях в сердце после приступов грудной жабы. *Русский врач.* 1904;44 [Kernig WM. O perikardite i drugikh ob"ektivnykh izmeneniyakh v serdtse posle pristupov grudnoi zhaby. *Russkii vrach.* 1904;44 (in Russian)].
5. Боткин С.П. Клинические лекции. СПб., 1910 [Botkin SP. Klinicheskie lektsii. Saint Petersburg, 1910 (in Russian)].
6. Galiè N, Humbert M, Vachieri J, et al. Рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Российский кардиологический журнал.* 2016;5(133):5-64 [Galiè N, Humbert M, Vachieri J, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Russian Journal of Cardiology.* 2016;5(133):5-64 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-5-5-64
7. Шпектор А.В., Васильева Е.Ю. Современные подходы к вторичной профилактике острого инфаркта миокарда. *Креативная кардиология.* 2014;2:71 [Shpektor AV, Vasilieva EYu. Secondary prevention of myocardial infarction: state of art. *Creative Cardiology.* 2014;2:71 (in Russian)].
8. Костырной А.В., Аль-Сулами А.Р., Керимов Э.Я., и др. Взаимосвязь желчнокаменной болезни и ишемической болезни сердца. *Современные проблемы науки и образования.* 2020;4:123 [Kostyrnoi AV, Al-Sulami AR, Kerimov EY, et al. Correlation of bile stone disease and ischemic heart disease. *Modern Problems of Science and Education* (in Russian)]. DOI:10.17513/spno.30040
9. Zheng V, Xu M, Li Y, et al. Gallstones and Risk of Coronary Heart Disease/ Prospective Analysis of 270 000 Men and Women From 3 US Cohorts and Meta-Analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36:1997-2003. DOI:10.1161/ATVBAHA.116.307507

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.01.2023



OMNIDOCTOR.RU