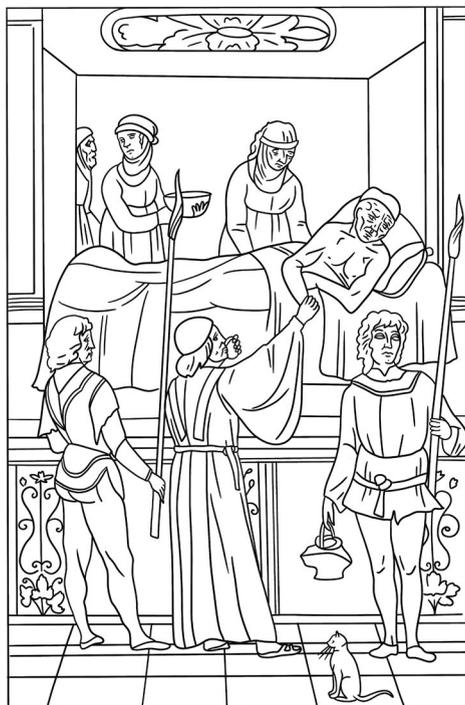


TER-ARKHIV.RU

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



# ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 96

—  
7.2024

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

**CONSILIUM  
MEDICUM**

Отдел рекламы и маркетинга:  
+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)  
[a.antonova@omnidocor.ru](mailto:a.antonova@omnidocor.ru)

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

По вопросам публикаций:  
[editor@ter-arkhiv.ru](mailto:editor@ter-arkhiv.ru)  
+7 (495) 098-03-59 (доб. 337)

Редакция не несет ответственности за содержание  
рекламных материалов. Точка зрения авторов мо-  
жет не совпадать с мнением редакции. К публи-  
кации принимаются только статьи, подготовленные  
в соответствии с правилами для авторов. Направляя  
статью в редакцию, авторы принимают условия до-  
говора публичной оферты. С правилами для авто-  
ров и договором публичной оферты можно ознако-  
миться на сайте: [ter-arkhiv.ru](http://ter-arkhiv.ru). Полное или частичное  
воспроизведение материалов, опубликованных  
в журнале, допускается только с письменного разре-  
шения издателя.

Индекс в каталоге «Пресса России»  
43069 для индивидуальных подписчиков

Подписано в печать: 17.07.2024  
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 96

7.2024

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. ГЛЯНЦЕВ (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:  
13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

**CONSILIUM  
MEDICUM**

Sales Department:  
+7 (495) 098-03-59 (ext. 313)  
[a.antonova@omnidocor.ru](mailto:a.antonova@omnidocor.ru)

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

For publications:  
[editor@ter-arkhiv.ru](mailto:editor@ter-arkhiv.ru)  
+7 (495) 098-03-59 (ext. 337)

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

Catalogue “Pressa Rossii”  
43069 for individual subscribers

Signed to print: 17.07.2024  
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 96

7.2024

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

**Н.В. Блинова, И.А. Иловайская, Н.М. Чихладзе, А.Ю. Луговская, Т.А. Бритвин, Л.Е. Гуревич, Л.Н. Неведова, В.Е. Шикина, И.Е. Чазова**  
 Диагностика и ведение пациентов с феохромоцитомой/параганглиомой. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и междисциплинарной группы по диагностике и лечению нейроэндокринных опухолей

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**Е.А. Окишева, О.Ю. Трушина, М.М. Мамаева, Е.А. Редянова, А.А. Жажиева, И.Д. Часова, А.С. Панферов, М.М. Богданов, А.В. Лычагин, В.В. Фомин**  
 Анализ нарушений метаболизма глюкозы и сахароснижающей терапии у пациентов, госпитализированных для проведения планового эндопротезирования суставов нижних конечностей: проспективное одноцентровое исследование в условиях реальной клинической практики

**Е.М. Межонов, О.М. Рейтблат, Ю.А. Вялкина, А.А. Айрапетян, Н.В. Лазарева, Ф.Т. Агеев, З.Н. Бланкова, О.Н. Свирида, Ю.Ш. Принтс, И.В. Жиров, С.Н. Терещенко, С.А. Бойцов**  
 Хроническая болезнь почек и хроническая сердечная недостаточность: влияние на прогноз и выбор патогенетической терапии

**А.А. Сафиуллина, Т.М. Ускач, О.В. Сапельников, М.А. Саидова, А.А. Аншелес, В.Б. Сергиенко, В.А. Аманатова, И.Р. Гришин, Д.И. Черкашин, Р.С. Акчурин, С.Н. Терещенко**   
 Усовершенствование техники позиционирования эндокардиальных электродов устройства модуляции сердечной сократимости у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса и фибрилляцией предсердий

**Е.Н. Кривошеева, А.Л. Комаров, Е.П. Панченко, М.Б. Хакимова, Е.С. Кропачева, О.А. Погорелова, Т.В. Балахонова, Е.В. Титаева, А.Б. Добровольский, Д.М. Галяутдинов, Э.Е. Власова**  
 GDF-15 и риск кровотечений у больных со стабильной ИБС, получающих многокомпонентную антитромботическую терапию (по результатам проспективного регистра REGATA)

**Е.В. Болотова, Е.В. Яковлева, Е.К. Ильиных, Т.А. Рассовская**  
 Эффективность и безопасность левелимаба в лечении пациентов с ревматоидным артритом

## EDITORIAL ARTICLE

**645 Nataliya V. Blinova, Irena A. Ilovayskaya, Novella M. Chikhladze, Anna Yu. Lugovskaya, Timur A. Britvin, Larisa E. Gurevich, Lidia N. Nefedova, Valentina E. Shikina, Irina E. Chazova**  
 Diagnosis and management of patients with pheochromocytoma/paraganglioma: Consensus of experts of the Russian Medical Society for Arterial Hypertension and the Multidisciplinary Group for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumors

## ORIGINAL ARTICLES

**659 Elena A. Okisheva, Olga Iu. Trushina, Milana M. Mamaeva, Elena A. Redyanova, Anna A. Zhazhieva, Irina D. Chasova, Alexandr S. Panferov, Maksim M. Bogdanov, Alexey V. Lychagin, Victor V. Fomin**  
 Glucose metabolism disorders and hypoglycemic therapy in patients hospitalized for elective lower limb arthroplasty: a prospective, single-center, real-world study

**666 Evgeny M. Mezhonov, Oleg M. Reitblat, Yulia A. Vyalkina, Anna A. Airapetian, Natalia V. Lazareva, Fail T. Ageev, Zoya N. Blankova, Olga N. Svirida, Iuliia Sh. Prints, Igor V. Zhiron, Sergey N. Tereshchenko, Sergey A. Boytsov**  
 Chronic kidney disease and chronic heart failure: impact on prognosis and choice of pathogenetic therapy

**675 Alfiya A. Safiullina, Tatiana M. Uskach, Oleg V. Sapelnikov, Marina A. Saidova, Alexey A. Ansheles, Vladimir B. Sergienko, Valeriia A. Amanatova, Igor R. Grishin, Dmitrii I. Cherkashin, Renat S. Akchurin, Sergey N. Tereshchenko**   
 Improvement of the technique of positioning the endocardial electrodes of the cardiac contractility modulation device in patients with CHF with reduced ejection fraction and atrial fibrillation

**683 Elena N. Krivosheeva, Andrey L. Komarov, Elizaveta P. Panchenko, Mariia B. Khakimova, Ekaterina S. Kropacheva, Olga A. Pogorelova, Tatyana V. Balakhonova, Elena V. Titaeva, Anatoly B. Dobrovolsky, Damir M. Galiautdinov, Elina E. Vlasova**  
 GDF-15 and the risk of bleeding in patients with stable CAD receiving multicomponent antithrombotic therapy: the results of the prospective REGATA register

**690 Elena V. Bolotova, Evgeniya V. Yakovleva, Ekaterina K. Ilinykh, Tatiana A. Rassovskaya**  
 Efficacy and safety of levilimab in the treatment of patients with rheumatoid arthritis

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

*Д.П. Голубовская, Е.В. Дрень, А.В. Юркина,  
Т.Б. Печерина, О.Л. Барбараш*

Клинический случай генерализованного амилоидоза (ATTR-амилоидоз) с прогредиентным течением хронической сердечной недостаточности

## ОБЗОРЫ

*Л.А. Юрпольская*

4D МР-визуализация потока: ценность и клинические перспективы у пациентов с патологией сердца и магистральных сосудов (2-я часть)

*В.И. Подзолков, М.В. Ветлужская, И.Д. Медведев,  
А.А. Абрамова, Г.А. Кисленко*

Одышка у пациентов в постковидном периоде

## ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

**Л.И. Дворецкий**

Последняя болезнь И.С. Тургенева

## CASE REPORTS

**695** *Daria P. Golubovskaya, Elena V. Dren',  
Anastasiia V. Iurkina, Tamara B. Pecherina,  
Olga L. Barbarash*

Clinical case of generalized amyloidosis (ATTR-amyloidosis) with a progressive course of chronic heart failure

## REVIEWS

**701** *Lyudmila A. Yurpolskaya*

4D flow MRI: value and clinical perspectives in patients with pathology of the heart and great vessels (part 2)

**706** *Valery I. Podzolkov, Maria V. Vetluzhskaya,  
Ivan D. Medvedev, Antonina A. Abramova,  
Galina A. Kisenko*

Dyspnea in post-COVID-19 patients

## HISTORY OF MEDICINE

**713** **Leonid I. Dvoretzky**

The last illness of I.S. Turgenev

# Диагностика и ведение пациентов с феохромоцитомой/параганглиомой. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и междисциплинарной группы по диагностике и лечению нейроэндокринных опухолей

Н.В. Блинова<sup>✉1</sup>, И.А. Иловайская<sup>2</sup>, Н.М. Чихладзе<sup>1</sup>, А.Ю. Луговская<sup>2</sup>, Т.А. Бритвин<sup>2</sup>, Л.Е. Гуревич<sup>2</sup>, Л.Н. Нефедова<sup>3</sup>, В.Е. Шикина<sup>2</sup>, И.Е. Чазова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>2</sup>ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

## Аннотация

Понимание природы катехоламин-секретирующих опухолей существенно изменилось в последние годы, что отразилось и на терминологии, и на классификации. Феохромоцитома/параганглиома (ФХЦ/ПГ) является редкой нейроэндокринной опухолью из хромоаффинной ткани, продуцирующей и секретирующей катехоламины. Частота развития ФХЦ/ПГ относительно невелика и составляет 2–8 случаев на 1 млн населения в год, среди пациентов с артериальной гипертензией их распространенность – 0,2–0,6%. Однако несвоевременно диагностированные случаи ФХЦ/ПГ сопряжены с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений и высоким уровнем смертности. В консенсусе представлены клинические проявления течения заболевания с акцентом на течение артериальной гипертензии как наиболее часто встречающегося симптома при ФХЦ/ПГ; рассматриваются современные представления об особенностях диагностики, аспектах предоперационной подготовки, лечении и последующем наблюдении пациентов с ФХЦ/ПГ.

**Ключевые слова:** феохромоцитома, параганглиома, метанефрины, хромогранин А, резистентная артериальная гипертензия, синдром такоубо, метастатические опухоли

**Для цитирования:** Блинова Н.В., Иловайская И.А., Чихладзе Н.М., Луговская А.Ю., Бритвин Т.А., Гуревич Л.Е., Нефедова Л.Н., Шикина В.Е., Чазова И.Е. Диагностика и ведение пациентов с феохромоцитомой/параганглиомой. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и междисциплинарной группы по диагностике и лечению нейроэндокринных опухолей. Терапевтический архив. 2024;96(7):645–658. DOI: 10.26442/00403660.2024.07.202779

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

EDITORIAL ARTICLE

## Diagnosis and management of patients with pheochromocytoma/paraganglioma: Consensus of experts of the Russian Medical Society for Arterial Hypertension and the Multidisciplinary Group for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumors

Nataliya V. Blinova<sup>✉1</sup>, Irena A. Ilovayskaya<sup>2</sup>, Novella M. Chikhladze<sup>1</sup>, Anna Yu. Lugovskaya<sup>2</sup>, Timur A. Britvin<sup>2</sup>, Larisa E. Gurevich<sup>2</sup>, Lidia N. Nefedova<sup>3</sup>, Valentina E. Shikina<sup>2</sup>, Irina E. Chazova<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

## Abstract

The understanding of the nature of catecholamine-secreting tumors has changed significantly in recent years, affecting terminology and classification. Pheochromocytoma/paraganglioma (PCC/PG) is a rare neuroendocrine tumor from chromaffin tissue that produces and secretes catecholamines. The incidence of PCC/PG is relatively low, with 2–8 cases per 1 million population per year; among patients with arterial hypertension, their prevalence is 0.2–0.6%. However, delayed diagnosis of PCC/PG is associated with a high risk of cardiovascular complications and a high mortality rate. The consensus presents the clinical manifestations of the disease with an emphasis on the course of arterial hypertension as the most common symptom in PCC/PG; modern ideas about the features of diagnosis, aspects of preoperative preparation, treatment, and follow-up of patients with PCC/PG are considered.

**Keywords:** pheochromocytoma, paraganglioma, metanephrens, chromogranin A, resistant arterial hypertension, takotsubo syndrome, metastatic tumors

**For citation:** Blinova NV, Ilovayskaya IA, Chikhladze NM, Lugovskaya AYU, Britvin TA, Gurevich LE, Nefedova LN, Shikina VE, Chazova IE. Diagnosis and management of patients with pheochromocytoma/paraganglioma: Consensus of experts of the Russian Medical Society for Arterial Hypertension and the Multidisciplinary Group for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumors. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(7):645–658. DOI: 10.26442/00403660.2024.07.202779

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Блинова Наталья Владимировна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. гипертензии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, доц. каф. кардиологии с курсом интервенционных методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова». E-mail: nat-cardio1@yandex.ru

✉ **Nataliya V. Blinova**. E-mail: nat-cardio1@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5215-4894

## Введение

Феохромоцитомы (ФХЦ) и параганглиомы (ПГ) являются редкими нейроэндокринными опухолями (НЭО), запоздалая диагностика и отсроченное лечение которых сопряжены с высоким риском смертности. В настоящее время известно, что данные опухоли являются потенциально злокачественными и обладают метастатическим потенциалом. В отличие от других НЭО и хорошо изученных видов метастатических онкологических заболеваний, ФХЦ/ПГ за счет избыточной продукции и секреции катехоламинов могут приводить к сердечно-сосудистым осложнениям (ССО) и летальным исходам [1].

Ранее ФХЦ/ПГ называли «опухолью 10%», так как считалось, что практически все особенные характеристики опухоли – такие как злокачественность, двустороннее поражение надпочечников, вненадпочечниковая локализация, ассоциация с синдромом множественных эндокринных неоплазий (МЭН) – встречаются примерно в 10% случаев. Однако по мере накопления данных не только терминология, но и частота определенных характеристик опухоли пересмотрены [2]. ФХЦ составляют 80–85% случаев и развиваются из хромаффинной ткани мозгового вещества надпочечников. ПГ возникают из вненадпочечниковых параганглиев и составляют примерно 15–20% случаев. Вненадпочечниковые ПГ делятся на две группы: первые возникают из парасимпатических параганглиев основания черепа, шеи и переднего средостения вдоль блуждающего нерва, вторые – из симпатических паравerteбральных ганглиев грудной клетки, брюшной полости и малого таза [3]. ФХЦ/ПГ могут быть спорадическими случаями или обнаруживаться в рамках наследственных синдромов.

Распространенность ФХЦ/ПГ составляет менее 0,05% в общей популяции. Ежегодная заболеваемость ФХЦ/ПГ – около 2–8 случаев на 1 млн населения в год [4, 5]. В немногочисленных эпидемиологических исследованиях показана,

что диагноз ФХЦ/ПГ пропускается в течение жизни у ряда пациентов [6]. Кроме того, около 25% всех больных с ФХЦ/ПГ ни разу не проходили скрининг по поводу данного заболевания [7]. Зачастую имеет место задержка в постановке диагноза, которая в среднем составляет 3 года [8].

Среди пациентов с инциденталомой надпочечника около 7% – пациенты с ФХЦ [9]. С другой стороны, среди пациентов с ФХЦ почти 2/3 опухолей изначально обнаружены как инциденталомы [10]. За последние десятилетия отмечено возрастание уровня заболеваемости ФХЦ/ПГ, что связывают с увеличением доли диагностированных инциденталом [10]. Учитывая высокий риск развития ССО и выраженный метастатический потенциал ФХЦ/ПГ, диагностика и лечение данных заболеваний должны быть своевременными с применением мультидисциплинарного подхода.

## Определения

В настоящее время в большинстве имеющихся консенсусных документов и клинических рекомендаций предлагаются следующие определения данных опухолей [9, 11]:

ФХЦ – редкая НЭО мозгового слоя надпочечников, состоящая из хромаффинных клеток, секретирующая катехоламины: адреналин, норадреналин, дофамин.

ПГ – опухоль, состоящая из вненадпочечниковой хромаффинной ткани симпатических паравerteбральных ганглиев грудной клетки, брюшной полости и малого таза. ПГ также могут развиваться в парасимпатических ганглиях шеи и основания черепа, в большинстве случаев они не продуцируют катехоламины.

Согласно классификации эндокринных и нейроэндокринных опухолей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), опубликованной в 2017 г., а в последующем – в 2022 г., ткань мозгового слоя надпочечников также относится к видоизмененным симпатическим параганглиям, что

## Информация об авторах / Information about the authors

**Иловайская Ирина Адольфовна** – д-р мед. наук, доц., зав. отд-нием нейроэндокринных заболеваний отд. общей эндокринологии, проф. курса частной эндокринологии на каф. эндокринологии фак-та усовершенствования врачей ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

**Чихладзе Новелла Михайловна** – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд. гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

**Луговская Анна Юрьевна** – науч. сотр. отд-ния нейроэндокринных заболеваний отд. общей эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

**Бритвин Тимур Альбертович** – д-р мед. наук, рук. отд-ния эндокринной хирургии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

**Гуревич Лариса Евсеевна** – д-р биол. наук, проф., вед. науч. сотр. отд-ния морфологической диагностики отд. онкологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

**Нефедова Лидия Николаевна** – д-р биол. наук, проф. каф. генетики биологического фак-та ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»

**Шикина Валентина Евгеньевна** – зам. дир. по онкологии, доц. каф. онкологии фак-та усовершенствования врачей ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

**Чазова Ирина Евгеньевна** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. по научно-экспертной работе, рук. отд. гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

**Irena A. Ilovayskaya.** ORCID: 0000-0003-3261-7366

**Novella M. Chikhladze.** ORCID: 0000-0002-8826-9690

**Anna Yu. Lugovskaya.** ORCID: 0000-0002-5187-1602

**Timur A. Britvin.** ORCID: 0000-0001-6160-1342

**Larisa E. Gurevich.** ORCID: 0000-0002-9731-3649

**Lidia N. Nefedova.** ORCID: 0000-0002-6192-6507

**Valentina E. Shikina.** ORCID: 0000-0002-6672-4269

**Irina E. Chazova.** ORCID: 0000-0002-9822-4357

позволяет классифицировать ФХЦ как симпатическую ПП надпочечниковой локализации. Таким образом, термин ПП предлагается использовать для всех опухолей хромаффинной ткани, подразделяя их на надпочечниковые, симпатические абдоминальные, симпатические головы и шеи, парасимпатические. Термин ФХЦ также сохранен в классификации ВОЗ. Согласно современной концепции ФХЦ/ПП не классифицируются как доброкачественные и злокачественные, поскольку все обладают метастатическим потенциалом и могут метастазировать через много лет после успешного удаления первичной опухоли, даже если при последующем послеоперационном обследовании не обнаружено остаточной или рецидивирующей опухоли. Кроме того, термин «злокачественный» заменен на «метастатический» [2]. Первоочередными местами метастазирования являются кости и/или лимфатические узлы. Метастазы в нехромаффинной ткани выявляют в 15–25% случаев в момент первичной диагностики ФХЦ/ПП [12].

### Клиническая картина

Клинические симптомы заболевания определяются эффектами секретируемых гормонов и биологически активных веществ и отличаются большим разнообразием проявлений [3, 9, 11]. В большинстве случаев симптомы имеют пароксизмальный характер. Пациенты чаще всего предъявляют жалобы на сердцебиение, беспокойство, потливость, головные боли, усталость, боли в животе, запоры, боли в груди, головокружение, покраснение лица, тошноту, нервозность, раздражительность, зрительные нарушения. Частота пароксизмов может варьироваться от одного раза в месяцы до нескольких раз в день, продолжительность их колеблется от нескольких секунд до нескольких часов. Со временем пароксизмы возникают чаще и становятся более серьезными по мере роста опухоли.

Клиническая картина заболевания во многом зависит от биохимического фенотипа опухоли, который коррелирует с секрецией определенных катехоламинов. Большинство клинических проявлений считаются неспецифическими и могут маскировать другие заболевания, однако детальная оценка симптомов может способствовать ранней диагностике и своевременному лечению.

Многие симптомы и признаки, ранее считавшиеся характерными для данного заболевания, оказались весьма неспецифичными. Триада симптомов: головная боль, тахикардия, потливость, – которая долгое время считалась классическим проявлением ФХЦ/ПП, в настоящее время рассматривается как дополнительный признак. В ряде работ показано, что данная триада симптомов встречается лишь у 25% пациентов с ФХЦ/ПП, в то же время – примерно в 11% случаев у лиц без данного заболевания [13, 14]. С другой стороны, по данным метаанализа, отдельно головная боль, тахикардия и потливость возникали у 60, 59 и 52% пациентов соответственно, в то время как другие симптомы и проявления встречались реже [15].

Необходимо выделить ряд симптомов и клинических проявлений, которые легли в основу показаний для скрининга данного заболевания. Один из симптомов, который чаще встречается у пациентов с ФХЦ/ПП, – это тошнота [13]. Показано, что тошнота и рвота, возникающие в основном после физической нагрузки и обычно у молодых людей, характерны для пациентов с ФХЦ/ПП [16]. Наличие сахарного диабета (СД) и предиабета у пациентов младше 50 лет без ожирения и избыточной массы тела должно рассматриваться как возможный клинический признак наличия ФХЦ/ПП [17]. Кроме того, недавние исследования показали, что у пациентов

с ФХЦ/ПП индекс массы тела (ИМТ) достоверно ниже, чем у пациентов без данного заболевания [18].

Наиболее частым клиническим проявлением ФХЦ/ПП является артериальная гипертензия (АГ), которая выявляется в 90–95% случаев и в значительной мере определяет характер течения заболевания. Однако АГ сама по себе считается неспецифическим признаком этих опухолей. Распространенность ФХЦ/ПП среди всех форм АГ составляет 0,2–0,6% [9, 11]. В 13–27% случаев при ФХЦ/ПП выявляется нормальный уровень артериального давления (АД) [19].

Выделяют два основных варианта клинического течения АГ при ФХЦ/ПП: кризовое (пароксизмальное) течение и постоянная (стабильная, персистирующая) АГ без гипертонических кризов. Клинический фенотип АГ в большей степени зависит от биохимического фенотипа опухоли и характеризуется преобладанием продукции норадреналина, адреналина или дофамина, выраженности их секреции и морфологическими особенностями опухоли.

Постоянная (стабильная) АГ ассоциирована с ФХЦ/ПП, секретирующими преимущественно норадреналин. Эти опухоли имеют преимущественно вненадпочечниковую (часто – абдоминальную) локализацию, относятся к псевдогипоксическому кластеру 1 и обладают самым высоким метастатическим потенциалом. Показано, что пациенты с опухолями, которые преимущественно секретируют норадреналин, имели более высокие уровни среднесуточного, дневного и ночного АД по сравнению с пациентами с опухолями, секретирующими только адреналин, что может свидетельствовать о непрерывном типе секреции катехоламинов [20]. Основным механизмом стабильного повышения АД при ФХЦ/ПП является накопление избыточного норадреналина в окончаниях аксонов симпатических ганглиев, который впоследствии при активации симпатической нервной системы высвобождается, вызывая стойкую вазоконстрикцию и стабильное повышение АД [21]. Такой тип секреции катехоламинов также ассоциирован и с развитием парадоксальной гипотонии, которая преимущественно встречается у пациентов с ФХЦ/ПП и постоянной АГ; намного реже это состояние бывает при пароксизмальном течении АГ или у пациентов с нормальным уровнем АД [20]. Постуральная гипотония в сочетании с постуральной тахикардией может вызывать головокружение, учащенное сердцебиение и обмороки при переходе пациента из горизонтального положения в вертикальное [22]. Вероятно, это обусловлено снижением объема циркулирующей крови, вызванным хронической вазоконстрикцией, и снижением симпатического рефлекса вследствие избытка норадреналина [22]. АГ при ФХЦ/ПП может приобретать неконтролируемое, резистентное к проводимой антигипертензивной терапии течение [23].

Кризовое течение АГ ассоциировано с наличием опухолей, которые секретируют преимущественно адреналин – изолированно или в сочетании с норадреналином. Такой характер АГ и такой тип секреции наиболее характерны для опухолей надпочечниковой локализации. Вероятно, это отражает происхождение опухоли мозгового слоя надпочечников из полностью дифференцированных хромаффинных клеток. Эти опухоли относятся к киназно-сигнальному кластеру 2 и обладают невысоким метастатическим потенциалом.

Кризовое течение АГ выявляется у 40–50% пациентов с ФХЦ/ПП и характеризуется наличием гипертонических кризов, которые могут возникать как на фоне нормального АД, так и уже имеющейся АГ. У пациентов с пароксизмальной АГ наблюдается резкое повышение как систолического

го, так и диастолического АД во время криза. Гипертонический криз при ФХЦ/ПГ характеризуется очень быстрым и прогрессирующим увеличением уровня АД, которое может достигать 250–300/130–150 мм рт. ст. При этом его продолжительность, как правило, не превышает 30–60 мин и АД нормализуется в течение короткого промежутка времени самостоятельно. Кратковременность и самокупируемость являются характерными особенностями гипертонического криза при ФХЦ/ПГ. Клинические симптомы во время криза выражены и разнообразны, включают в себя приступы головной боли (в 80%), часто пульсирующего характера и нередко сопровождающиеся тошнотой и рвотой; чрезмерную потливость (в 57%); бледность кожных покровов, реже – их гиперемиию; чувство неконтролируемого страха, тревоги; ощущение выраженного сердцебиения (в 64%), при этом тахикардия может отсутствовать. Нередко могут возникать нарушения ритма сердца, расстройства зрения и слуха, повышение температуры тела, боли в груди или животе, парестезии, судороги, учащенное мочеиспускание. Все эти проявления могут сочетаться в различных комбинациях. У большинства пациентов при гипертоническом кризе наблюдаются изменения в показателях крови и мочи, такие как гипергликемия, лейкоцитоз, эозинофилия, глюкозурия [11].

Кризовое повышение АД при ФХЦ/ПГ может быть спровоцировано такими факторами, как пальпация области локализации опухоли, физическая нагрузка, психическое перенапряжение, натуживание. Определенные продукты и напитки с высокой концентрацией тирамина (сыры, пиво, вина), некоторые лекарственные препараты (гистамин, фенотиазин, трициклические антидепрессанты), диагностические процедуры (ангиография, интубация трахеи), экстракция зуба, оперативные вмешательства и травмы также могут вызвать развитие криза [9, 24]. Однако в целом возникновение большинства кризов непредсказуемо и их частота может варьировать от нескольких раз в день до одного раза в несколько месяцев.

Чередование эпизодов резкого повышения АД и гипотонии при ФХЦ/ПГ является проявлением синдрома «неуправляемой гемодинамики», которое трудно поддается медикаментозной коррекции и может привести к прогрессирующей гипотонии и ургентному состоянию [25].

Клиническая картина ФХЦ/ПГ часто имитирует другие заболевания, в том числе сердечно-сосудистые. Более чем в 1/3 случаев регистрируют различные ССО: желудочковые нарушения ритма сердца, некоронарогенную ишемию миокарда, различные кардиомиопатии (дилатационная, кардиомиопатия такоубо), острую сердечную недостаточность, нарушения мозгового кровообращения, отек легких [1, 10]. ССО в рамках ФХЦ/ПГ связаны либо с длительно текущей неконтролируемой АГ у пациентов с недиагностированной опухолью, либо с пароксизмами гиперсекреции катехоламинов. Тяжелые ССО при ФХЦ/ПГ ассоциированы с гипертоническими кризами [1].

Кардиомиопатии, индуцированные ФХЦ/ПГ, встречаются до 11% случаев и чаще всего связаны с надпочечниковой опухолью (90%) и реже – с ПГ вненадпочечниковой локализации (10%) [26]. Кардиомиопатии, связанные с ФХЦ/ПГ, могут быть острыми или хроническими, имея различные патофизиологические механизмы развития. Острый катехоламинергический стресс, действуя на β-адренорецепторы кардиомиоцитов, приводит к оглушению миокарда левого желудочка и незначительному апоптозу клеток при гистологическом исследовании. При хронической кардиомиопатии длительное воздействие

**Таблица 1. Клинические характеристики наследственных синдромов, ассоциированных с ФХЦ/ПГ**

**Table 1. Clinical characteristics of hereditary syndromes associated with pheochromocytoma/paraganglioma (PCC/PG)**

Синдром	Клинические характеристики
Нейрофиброматоз 1-го типа	ФХЦ/ПГ, кожный нейрофиброматоз, гиперпигментация подмышечной и/или паховой области, пигментные пятна цвета «кофе с молоком», гамартомы радужной оболочки глаза (узелки Лиша), костные аномалии, глиомы ЦНС
МЭН 2А	ФХЦ, медуллярный рак ЩЖ, первичный гиперпаратиреоз, кожные амилоидные лихенификации
МЭН 2Б	ФХЦ, медуллярный рак ЩЖ, деформации скелета, ганглионейроматоз
Болезнь фон Гиппеля–Линдау (VHL-синдром)	ФХЦ, гемангиобластомы ЦНС и сетчатки, карцинома почки, кисты и НЭО ПЖ, опухоль эндолимфатического мешочка среднего уха, папиллярная цистаденома придатка яичка и широкой связки матки
Триада Карни	ПГ, эпителиоидная лейомиосаркома желудка, хондромы легких
Синдром Карни–Стратакиса	ПГ, стромальная карцинома желудка

*Примечание.* ЩЖ – щитовидная железа, ПЖ – поджелудочная железа, ЦНС – центральная нервная система.

катехоламинов приводит к выраженному фиброзу, воспалению и некрозу миокарда, что в конечном итоге вызывает дилатационную кардиомиопатию со сниженной фракцией выброса [26]. В редких случаях при наличии длительной неконтролируемой АГ может развиться гипертрофия миокарда с признаками кардиомиопатии.

Одним из вариантов развития острой кардиомиопатии является кардиомиопатия такоубо – острое неишемическое обратимое поражение миокарда. Зарегистрированная распространенность ФХЦ/ПГ значительно выше у пациентов с синдромом такоубо (7,5%) по сравнению с общей популяцией всех пациентов с АГ (0,2–0,6%). В международном экспертном консенсусном документе по синдрому такоубо ФХЦ/ПГ впервые включена в число вторичных причин данного синдрома, и скрининг на наличие ФХЦ/ПГ следует рассматривать у всех пациентов с синдромом такоубо [27].

ФХЦ/ПГ может являться частью наследственных синдромов, которые имеют ряд характерных клинических проявлений и могут способствовать своевременной диагностике заболевания. К наиболее распространенным синдромам, наследуемым по аутосомно-доминантному типу, относятся (табл. 1): нейрофиброматоз 1-го типа, синдромы МЭН типов 2А и 2Б, болезнь фон Гиппеля–Линдау, триаду Карни и синдром Карни–Стратакиса [28]. В последние годы описано сочетание аденомы гипофиза, первичного гиперпаратиреоза и ФХЦ, что выделяют в синдром МЭН типа 4 [29]. Для синдромов МЭН типично наличие ФХЦ, вненадпочечниковые ПГ встречаются редко, до 1% случаев [19].

**Таблица 2. Показания к диагностике ФХЦ/ПГ****Table 2. Indications for the diagnostic work-up for PCC/PG**

- Пациенты молодого возраста (<40 лет) с АГ 2-й степени или с развитием АГ любой степени в детском возрасте
- Кризовое течение АГ, особенно с характерными для ФХЦ/ПГ пароксизмальными клиническими проявлениями
- Сочетание эпизодических головных болей, пароксизмальной тахикардии, избыточного потоотделения – независимо от наличия АГ
- Больные тяжелой стойкой АГ, рефрактерной к проводимой медикаментозной терапии
- Наличие наследственных синдромов, с которыми может сочетаться ФХЦ/ПГ (вне зависимости от наличия АГ)
- Родственники пациентов с ФХЦ/ПГ, у которых выявлены ассоциированные мутации (вне зависимости от наличия АГ)
- Наличие ФХЦ/ПГ в анамнезе у пациента (если он не находится под наблюдением)
- Анамнестические сведения о сердечно-сосудистых пароксизмах во время физических и эмоциональных нагрузок, общей анестезии, экстракции зуба и применения других инструментальных исследований или при ситуациях, приводящих к повышению давления в брюшной полости (пальпация, мочеиспускание, дефекация)
- Возможная причинно-следственная связь манифестации заболевания с конкретной медикаментозной терапией: повышение АД после назначения  $\beta$ -АБ, блокаторов дофаминовых D2-рецепторов, ингибиторов обратного захвата норадреналина и серотонина, опиоидных анальгетиков, симпатомиметиков, глюкокортикоидов и некоторых других препаратов
- Объемное образование надпочечника, случайно выявленное при проведении КТ или МРТ (инциденталомы), особенно если:
  - нативная плотность образования по данным КТ  $\geq 10$  HU (независимо от наличия АГ)
  - нативная плотность образования по данным КТ  $< 10$  HU и наличие АГ
  - по данным визуализации есть любые характеристики злокачественного характера опухоли (независимо от наличия АГ)
- Наличие у пациентов характерных для ФХЦ/ПГ проявлений сердечно-сосудистых заболеваний, включая кардиомиопатию такоцубо
- Сниженный ИМТ ( $< 25$  кг/м<sup>2</sup>) у пациентов с СД 2-го типа (вне зависимости от симптомов избытка катехоламинов)

**Показания для обследования при подозрении на ФХЦ/ПГ**

Ранняя диагностика ФХЦ/ПГ имеет важное значение для начала адекватного лечения и предотвращения развития жизнеугрожающих ССО. В настоящее время ФХЦ/ПГ диагностируются не только при обследовании по поводу АГ, но и после выявления инциденталомы надпочечника, а также при проведении скрининга ФХЦ/ПГ у пациентов с верифицированными наследственными синдромами [30, 31]. На I этапе диагностики ФХЦ/ПГ основной задачей является определение вероятности наличия данного заболевания.

В настоящее время предложены показания для проведения лабораторного обследования у пациентов с вероятным наличием ФХЦ/ПГ (табл. 2) [9, 11].

У пациентов с наследственной предрасположенностью ранняя диагностика ФХЦ/ПГ может предвещать формирование развернутой клинической картины заболевания [32], поэтому биохимическое тестирование в таких случаях проводится вне зависимости от клинических проявлений.

**Лабораторная диагностика**

Согласно Российским клиническим рекомендациям по ФХЦ/ПГ в качестве метода первичной диагностики рекомендовано определение свободных метанефринов (МН) плазмы или фракционированных МН суточной мочи [28].

Забор крови для определения уровня свободных МН рекомендовано проводить в положении лежа после 30-минутного пребывания в горизонтальном положении [28]. Сбор суточной мочи для определения фракционированных МН производится стандартно, добавления консервантов не требуется.

При лабораторной диагностике отдается предпочтение методу высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимическими, флуориметрическими детекторами или тандемными масс-спектрометрами [28].

В российской клинической практике наибольшее распространение получило определение фракционированных МН в суточной моче. Под совокупным понятием МН подразумеваются метилированные производные адреналина (МН) и норадреналина (норметанефрин – НМН), фракционированные МН включают как свободные, так и конъюгированные метаболиты катехоламинов. Консенсус Рабочей группы по эндокринной гипертензии Европейского общества по гипертензии делает акцент на измерении свободных МН как в плазме крови, так и в суточной моче [9].

Свободные метаболиты катехоламинов в плазме и моче имеют почти максимальную отрицательную прогностическую ценность (>99%) при одинаковой специфичности (94%) [33, 34]. При определении фракционированных МН вероятность ложноположительных результатов несколько выше, чем при анализе свободных МН [33]. Тем не менее систематический обзор 23 статей, отобранных по «стандартам отчетности о диагностических исследованиях», показал, что чувствительность и специфичность определения свободных МН крови и фракционированных МН мочи сопоставима и составляет 94/93% для измерения свободных МН плазмы крови и 91/93% – для определения фракционированных МН в суточной моче [35].

Высокая точность определения МН свидетельствует о том, что уровни МН и НМН в пределах референсных значений исключают наличие ПГ. Исключение составляют опухоли небольших размеров внадпочечниковой локализации, которые не синтезируют катехоламины; в большинстве таких случаев у пациентов нет характерных признаков и симптомов избытка катехоламинов. Часть ПГ характеризуется гиперпродукцией дофамина, продуктом распада которого является 3-метокситирамин. Это особенно характерно для ПГ с парасимпатической активностью и внадпочечниковой локализацией [9].

Точность определения 3-метокситирамина в моче существенно уступает точности определения в крови, поэтому здесь пока нет альтернатив плазме крови [28]. К сожалению, этот метод недоступен в широкой российской клинической практике.

У пациентов с доказанной генетической предрасположенностью к развитию ПГ биохимическое тестирование

**Таблица 3. Факторы, наличие которых может быть ассоциировано с умеренным повышением концентрации МН в отсутствие ФХЦ/ПГ**

**Table 3. Factors that may be associated with a moderate increase in methanephrine concentration in the absence of PCC/PG**

Факторы	МН	НМН
Женский пол	+	+
Прием α1-АБ	+	+
Прием антипсихотиков	-	+
Прием антидепрессантов	-	+

проводится персонализированно в зависимости от вида генетической мутации: при мутациях генов псевдогипоксии, а также генов *VHL* и *SDHx* проводится скрининг уровней НМН, так как ПГ этого типа практически не производят избыток адреналина; при мутациях генов киназного сигнального пути проводится определение МН и НМН; при мутациях генов *SDHx*, а также в тех случаях, когда есть высокая вероятность метастатического заболевания, показан скрининг уровня 3-метокситирамина в плазме крови [36].

Критерием постановки диагноза ФХЦ/ПГ является значительное – 3-кратное для МН и/или 2-кратное для НМН – повышение уровня метаболитов катехоламинов [4, 28, 37].

Такие уровни МН редко встречаются у пациентов без ПГ и отмечаются у 80% пациентов с катехолсекретирующими опухолями. При такой степени повышения оправдано проведение дальнейших визуализирующих методик. При менее значимом повышении содержания метилированных производных катехоламинов («серая зона») при выборе тактики дальнейшего ведения пациента необходимо помнить, что ложнозавышенные результаты тестов могут возникнуть у пациентов с любым клиническим состоянием, связанным с хроническим повышением симпатической активности (например, с сердечной недостаточностью, синдромом обструктивного апноэ во сне или тревожными состояниями) [38].

Различные демографические и медикаментозные факторы могут повышать уровни МН в биологических жидкостях (табл. 3) [28, 39].

Интерпретация результатов тестов у таких пациентов требует осторожности, поскольку может привести к неоправданному визуализационному поиску опухоли (рис. 1). Кроме того, при интерпретации результатов тестирования имеет смысл учитывать возможную вероятность наличия ПГ (например, среди пациентов с инцидентальной надпочечника частота встречаемости ФХЦ – 7%) [13].

В последние годы появились исследования, которые пытаются оптимизировать обследование пациентов и предложить альтернативу суточному сбору мочи – предлагается исследовать уровни МН в утренней или разовой порции мочи [37, 40]. Возможно, в будущем эти методы войдут в клиническую практику, однако на настоящий момент они не валидизированы для широкого применения.

Как дополнительный способ диагностики можно использовать определение в крови уровня хромогранина А – универсального маркера НЭО, к которым относятся и ФХЦ/ПГ. Уровни хромогранина А не зависят от функционального состояния опухоли и коррелируют с опухолевой нагрузкой, имеют тенденцию быть самыми высокими при метастатическом раке. Неспецифическое повышение уровня хромогранина А может отмечаться при воспалительных



**Рис. 1. Алгоритм дальнейшего обследования в зависимости от результатов лабораторной диагностики.**

**Fig. 1. The algorithm of further assessment depending on the results of laboratory tests.**

состояниях, сердечно-сосудистых заболеваниях, почечной недостаточности, применении ингибиторов протонной помпы [41]. Чувствительность и специфичность определения хромогранина А в диагностике ФХЦ/ПГ несколько уступает определению МН плазмы крови радиоиммунным методом (90/92 и 97/99% соответственно), специфичность этих двух методов при мониторинге пациентов после операции сопоставима (99% для обоих методов) [42].

**Методы топической диагностики ФХЦ/ПГ**

После того как диагноз ПГ подтвержден клинически и биохимически, необходима визуализация опухоли. Топическая диагностика у пациентов с ФХЦ/ПГ может проводиться в двух направлениях:

- 1) обнаружение первичной катехолсекретирующей опухоли (или опухолей при множественном поражении) – уточнение ее размеров и локализации;
- 2) обнаружение/исключение метастазов.

**Таблица 4. Выбор метода функциональной визуализации в зависимости от особенностей ФХЦ/ПГ****Table 4. The choice of the functional imaging method depending on the characteristics of PCC/PG**

Вид опухоли	1-я линия	2-я линия	3-я линия
Спорадические ФХЦ	[ <sup>18</sup> F]-DOPA или [123I]MIBG	[ <sup>68</sup> Ga]SSA	[ <sup>18</sup> F]-FDG
Наследственные ФХЦ (кроме SDHx): NF1, RET, VHL, MAX	[ <sup>18</sup> F]-DOPA	[ <sup>123</sup> I]MIBG или [68Ga]SSA	[ <sup>18</sup> F]-FDG
Спорадические ПГ (голова/шея)	[ <sup>68</sup> Ga]SSA	[ <sup>18</sup> F]-DOPA	[ <sup>111</sup> In]SSA/[ <sup>99m</sup> Tc]SSA
Симпатические/мультифокальные/метастатические/SDHx мутации	[ <sup>68</sup> Ga]SSA	[ <sup>18</sup> F]-FDG или [ <sup>18</sup> F]-DOPA	[ <sup>18</sup> F]-FDG и [ <sup>123</sup> I]MIBG или [ <sup>18</sup> F]-FDG и [ <sup>111</sup> In]SSA/[ <sup>99m</sup> Tc]SSA

Компьютерная томография (КТ) является наиболее распространенным методом первичной визуализации, поскольку он широко доступен, недорог и обеспечивает лучшее пространственное разрешение, чем магнитно-резонансная томография (МРТ). При КТ ФХЦ/ПГ обычно представляют собой гиперваскулярные образования с нативной плотностью >10 ед Хаунсфилда (HU), средние значения нативной плотности – 30–35 HU [3, 43].

Размеры образования могут варьировать от 1 до 15 см (средний диаметр – 4,5 см), примерно в 2/3 случаев опухоли представлены солидными образованиями, а в 1/3 случаев имеют смешанную структуру [44]. Опухоли меньшего размера обычно гомогенны, а опухоли большего размера могут иметь признаки центрального некроза, кальцификации, кровоизлияния в опухоль, кистозные изменения [45, 46]. Кистозный и некротический компоненты опухоли снижают рентгеноконтрастную нативную плотность, а кровоизлияния и кальцификация повышают ее [44]. При контрастировании такие опухоли из-за богатой капиллярной сети характеризуются быстрым накоплением контраста и замедленным вымыванием (<40%), хотя в 1/3 случаев верифицированных ФХЦ/ПГ отмечаются быстрые накопление и вымывание контрастного вещества, характерные для доброкачественных аденом надпочечника [3, 47].

МРТ не является методом выбора при визуализации ФХЦ/ПГ, но преимуществом этого метода является отсутствие ионизирующего излучения, что подходит для детей, беременных женщин и пациентов с побочными реакциями на йодсодержащее контрастное вещество. Кроме того, МРТ можно предпочесть у пациентов с подозрением на метастатическое поражение, у носителей наследственных мутаций, а также у пациентов с недавним радиационным облучением в анамнезе [48]. На МРТ для ФХЦ характерен высокоинтенсивный (яркий) сигнал на T2-взвешенных изображениях, но он встречается только в 1/3 случаев [49].

Кистозные ФХЦ/ПГ с центральным некрозом характеризуются очагами яркого сигнала на T2-взвешенных изображениях с низкой интенсивностью сигнала на T1-взвешенных изображениях (картина «лампочки»). Интенсивность сигнала кровоизлияния преимущественно высока на T1-взвешенных изображениях. Если ФХЦ/ПГ содержат жировые включения, они могут иметь низкую интенсивность сигнала на T2-взвешенных МР-изображениях [47].

В целом для выявления ФХЦ/ПГ чувствительность КТ варьирует от 76 до 100%, специфичность метода – 50%; чувствительность МРТ составляет 91–100%, специфичность – от 50 до 97% [44].

Если при биохимическом исследовании уровень МН повышен, а при КТ/МРТ не визуализируются образования надпочечников, то можно рекомендовать КТ/МРТ брюш-

ной полости (наиболее частая локализация вненадпочечниковых ПГ), малого таза, головы и шеи, грудной клетки, а при подозрении на метастазы – костей [44].

Диагностическая точность МРТ превосходит КТ при рецидивирующих, остаточных и метастатических опухолях, за исключением легких, тогда как чувствительность КТ-методики выше при первичных ПГ легких и метастазах в легкие. Для диагностики ПГ головы/шеи может быть оптимальным сочетание КТ височной кости, МРТ и магнитно-резонансной ангиографии для адекватной локализации [48].

Дополнительную диагностическую ценность в сложных случаях могут предоставить методы функциональной визуализации, наиболее предпочтительным из которых является позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) [50]. Клетки ФХЦ/ПГ экспрессируют многообразные рецепторы, поэтому применение различных радиофармацевтических препаратов способно предоставлять обширную и разнообразную функциональную информацию об опухолях. Выбор радионуклеотида индивидуален и зависит от биохимического и генетического профиля, местоположения и размера опухоли (табл. 4) [44, 50].

Функциональная визуализация особенно рекомендована для исключения метастатического поражения, при размерах опухоли более 6 см, при выявленных генетических мутациях (особенно SDHB). Как правило, подобные исследования не показаны пациентам старше 40 лет без семейного анамнеза, при ФХЦ менее 3 см размером, секретирующих преимущественно МН, без верифицированной генетической предрасположенности [44].

### Генетическое тестирование

ФХЦ/ПГ имеют самую высокую степень наследуемости среди неоплазий человека. У 40% пациентов с ПГ определяются герминальные мутации, в остальных 60% случаях выявляются спорадические мутации. В настоящее время описано 12 наследственных синдромов, ассоциированных с ФХЦ/ПГ. При этом показано, что фенотипические проявления заболевания коррелируют с генетическими отклонениями. Это позволило объединить клинико-биохимические варианты течения заболевания в 3 основных кластера в зависимости от типа повреждения внутриклеточных сигнальных путей, приводящих к формированию ПГ: псевдогипоксический кластер (который разделен на два подтипа – 1А и 1В), киназно-сигнальный кластер и Wnt-сигнальный кластер [51–54].

**Кластер 1**, или кластер псевдогипоксии, связан с патологической активацией факторов, обычно индуцируемых гипоксией (hypoxia inducible factors, HIFs). Группа этих генетических повреждений подразделяется на 2 подгруппы: 1А – это гены, ответственные за функционирование цикла Кребса (*SDHx*, *FH*, *MDH2*, *IDH*, *GOT2*, *SLC25A11* и *DLST*),

и 1В – гипоксические факторы за пределами митохондрий (*PHD1/2*, *VHL*, *HIF2A/EPAS1*, *IRP1*). ПГ, ассоциированные с этим кластером, – в подавляющем большинстве случаев венадопечничной локализации и обладают самым высоким метастатическим потенциалом, особенно относящиеся к подтипу 1А. В основном отмечаются норадреналиновый и дофаминовый типы секреции.

**Кластер 2**, или киназно-сигнальный кластер, включает гены *RET*, *NF1*, *HRAS*, *TMEM127*, *MAX*, *FGFR1*, *MERTK*, *BRAF* и *NGFR*. В этом кластере встречаются в основном ПГ надпочечниковой локализации (ФХЦ), которые секретируют преимущественно адреналин или адреналин с норадреналином. Эти опухоли обладают наименьшим риском отдаленного метастазирования, что, вероятно, отражает происхождение опухолей из полностью дифференцированных хромоаффинных клеток. Тем не менее эти опухоли могут иметь мультифокальный рост, поражать оба надпочечника и давать рецидивы.

**Кластер 3**, или Wnt-сигнальный кластер, является наименее изученным, связан с соматическими генами *UBTF-MAML3* и мутациями *CSDE1*. ПГ из этого кластера, как и из кластера 1, обладают высоким метастатическим потенциалом, а также ассоциированы с выраженной гиперпродукцией хромогранина А. Так как описано всего несколько случаев с подобными генетическими повреждениями, выводы о точном биохимическом типе секреции пока сделать невозможно.

Признаками принадлежности к наследственным синдромам считаются: семейный анамнез заболевания, другие проявления наследственных синдромов, мультифокальный рост ФХЦ/ПГ, агрессивное течение заболевания [55]. При отсутствии этих признаков опухоль можно считать спорадической. Тем не менее примерно у 13% пациентов с ФХЦ/ПГ с предполагаемой спорадической опухолью выявлены наследственные мутации [55]. При этом пенетрантность наследственных синдромов, ассоциированных с ФХЦ/ПГ, в основном низкая [52].

Предположить принадлежность к определенному молекулярному кластеру возможно до генетического исследования на этапе диагностики по характеру клинических проявлений, типу артериальной гипертензии, локализации образования, а также биохимическому типу секреции катехоламинов (табл. 5).

Для определения долгосрочного прогноза и интенсивности дальнейшего мониторинга в каждом случае гистологически верифицированной ФХЦ/ПГ показано рассмотрение вопроса о проведении генетического тестирования [9, 28, 56].

Учитывая высокую стоимость секвенирования ДНК в настоящее время, тотальный скрининг всех возможных мутаций в рутинной клинической практике не оправдан. Российская ассоциация эндокринологов предлагает четкий алгоритм выбора метода генетического тестирования пациентов с ФХЦ/ПГ [28].

### Метастатические ФХЦ/ПГ

В соответствии с обновленными рекомендациями ВОЗ по опухолям надпочечников метастатическими ФХЦ/ПГ называют опухоли, которые имеют метастазы в нехромоаффинной ткани, которые, как правило, обнаруживаются в лимфатических узлах, костях, легких или печени [57]. Метастазирование развивается у 10–20% пациентов с ФХЦ/ПГ [58]. Примерно 10% ФХЦ и 34% ПГ имеют метастазы в момент первичной диагностики [59–61]. Метастатические ФХЦ/ПГ примерно в равном соотношении

наблюдаются как в рамках наследственных синдромов, так и при спорадических случаях [62, 63]. Более 90% из них секретируют катехоламины, при этом чаще всего имеет место норадренергический и/или дофаминергический фенотип [62, 64]. Предъявляемые жалобы и клинические симптомы схожи у пациентов с метастатическим поражением и без него, однако дополнительная секреция катехоламинов из метастатических фокусов может способствовать более тяжелому течению АГ, частым гипертоническим кризам и нестабильной гемодинамикой с развитием катехоламин-индуцированной дисфункции других органов и систем в виде ишемии висцеральных органов, кишечной непроходимости, тахикардий и других тяжелых состояний [65]. Кроме того, могут появляться клинические признаки паранеопластического процесса.

Пятилетняя общая выживаемость пациентов с метастатическими ФХЦ/ПГ характеризуется высокой гетерогенностью и варьирует от 40 до 77% [63, 66]. По данным крупного метаанализа, общая смертность у пациентов с метастатическими ФХЦ/ПГ варьировала от 34 до 56% в зависимости от локализации первичного очага [67].

Терапия пациентов с метастатическими ФХЦ/ПГ должна быть направлена на замедление роста опухоли и на контроль продукции, секреции катехоламинов. Хирургическое лечение метастатических ФХЦ/ПГ обычно не рекомендуется [12]. Традиционным вариантом лечения пациентов с метастатическими ФХЦ/ПГ является цитотоксическая химиотерапия (ХТ) с использованием циклофосфида/винкристина/дакарбазина (системная комбинированная ХТ, схема Авербуха) или темозоломида. ХТ может быть методом выбора при метастатических ФХЦ/ПГ с быстрым прогрессированием и высокой опухолевой нагрузкой [12, 52]. Самый крупный метаанализ эффектов системной комбинированной ХТ при ФХЦ/ПГ продемонстрировал уменьшение объема опухоли у 37% пациентов (4 исследования) и снижение гиперсекреции катехоламинов у 40% пациентов (2 исследования); однако полный ответ в отношении объема опухоли и избытка катехоламинов наблюдался только у 4 и 14% пациентов соответственно [68].

В последние годы предлагается молекулярно-таргетная терапия в лечении метастатических ФХЦ/ПГ [69]. В клинических исследованиях оценивается возможность использования других молекулярных таргетных методов лечения, таких как ингибиторы индуцируемого гипоксией фактора 2 $\alpha$ , противоопухолевая вакцинация вместе с ингибиторами контрольных точек, ангиогенная терапия, ингибиторы киназного сигнала [67].

Всем пациентам с метастатической ФХЦ/ПГ требуется пожизненное наблюдение, включающее проведение лабораторных и визуализирующих методов обследования не реже 1 раза в год. Индивидуальные интервалы обследования и наблюдения зависят от особенностей опухолевого процесса, прогрессирования заболевания и клинического состояния пациента.

### Персонализированное ведение пациента с ФХЦ/ПГ

Пациентам с наследственной ФХЦ/ПГ необходим персонализированный подход к обследованию и лечению в соответствии с фенотип-генотипическими особенностями заболевания. Выбор тактики лечения пациентов с ФХЦ/ПГ должен определяться мультидисциплинарной группой специалистов с учетом клинического статуса пациента, особенностей течения заболевания, данных лабораторных, инструментальных и генетических методов исследования.

**Таблица 5. Фенотипические и генотипические корреляции у пациентов с ФХЦ/ПГ****Table 5. Phenotypic and genotypic correlations in patients with PCC/PG**

Кластер Мутация гена (локус) Название синдрома	Предполагаемая частота ФХЦ/ПГ, %	Локализация			Риск метастазирования, %	Другие возможные клинические проявления синдрома
		ФХЦ	ПГ грудной клетки и брюшной полости	ПГ головы и шеи		
1A <i>SDHD</i> (11q23) Семейные ПГ 1-го типа	5–10	+	++	++	15–30	ПКР, ГИСО
1A <i>SDHAF2</i> (11q12.2) Семейные ПГ 2-го типа	<1	–	–	++	Низкий	Аденома гипофиза
1A <i>SDHC</i> (1q21) Семейные ПГ 3-го типа	1–2	+	+	++	Низкий	
1A <i>SDHB</i> (1p36.13) Семейные ПГ 4-го типа	10–20	+	+++	+	30–75	
1A <i>SDHA</i> (5p15.33) Семейные ПГ 5-го типа	<5	+	+	+	30–65	
1A <i>FH</i> (1q42.1)	1	+	+	+	>50	ПКР, лейомиоматоз
1B <i>VHL</i> (3p25.5) Синдром фон Гипшеля–Линдау 1-го типа	10–25	+++	+	+/-	5–8	ПКР, гемангиобластома, НЭО ПЖ и других органов; серозная цистаденома ПЖ, кисты почек, печени, придатка яичка, опухоли эндолимфатического мешка
1B <i>EPAS1</i> Синдром Пакака–Чжуана	Неизвестно	+/-	+	+/-	Неизвестно	Соматостатинома, полицитемия, фиброз диска зрительного нерва
2 <i>RET</i> (10q11.2) Синдромы множественных неоплазий 2-го типа (подтипа А и Б)	50	+++	+	+/-	<5	Медуллярная карцинома ЩЖ, первичный гиперпаратиреоз, кожный лихеноидный амилоидоз, марфаноидный фенотип, невриномы слизистой оболочки, ганглионевриномы ЖКТ
2 <i>NF1</i> (17q11.2) Нейрофиброматоз 1-го типа	До 10	++	+	+/-	До 10	Нейрофибромы, «кофейные» пятна на коже, узелки Лиша, глиома зрительного нерва, НЭО двенадцатиперстной кишки (соматостатинома), ГИСО
2 <i>TMEM127</i> (2q11.2)	1	++	+	+	Низкий	ПКР
2 <i>MAX</i> (14q23.3)	1	+	+	+	10	Не описаны

Примечание. +++ – преимущественно; ++ – часто; + – редко; +/- – очень редко; ПКР – почечно-клеточный рак, ГИСО – гастроинтестинальная стромальная опухоль, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Пациенты с ФХЦ/ПГ должны проходить обследование и лечение в специализированных центрах экспертного уровня.

### Хирургическое лечение

Хирургическое лечение при ФХЦ/ПГ является методом выбора и единственным методом радикального лечения данного заболевания [9, 11, 28]. Хирургическая тактика зависит от ряда факторов, включая особенности локализации опухоли и клинического статуса пациента. Операцией выбора при ФХЦ является адреналэктомия, которая выполняется лапароскопическим или внебрюшинным доступом. Выбор хирургического доступа, как правило, не зависит от размера опухоли, а определяется данными предоперационной КТ. Только в случаях инвазивного роста опухоли, что требует резекции рядом расположенных органов, операция выполняется из открытого доступа (ла-

паротомия, торако-лапаротомия). С целью предотвращения хронической надпочечниковой недостаточности при наследственной двусторонней ФХЦ/ПГ возможно проведение с одной из сторон частичной адреналэктомии (предпочтительнее слева) [3, 4, 28].

Основными целями предоперационного ведения пациентов с ФХЦ/ПГ являются нормализация и адекватный контроль АД, частоты сердечных сокращений, устранение гиповолемического синдрома и профилактика возможных интраоперационных осложнений в виде катехоламинового шторма [70].

Выбор медикаментозного лечения перед операциями почти полностью основан на мнении экспертов и наблюдательных исследованиях. В рамках предоперационной подготовки методом выбора является инициация терапии  $\alpha$ -адреноблокаторами –  $\alpha$ -АБ (доксазозин, празозин, теразозин) минимум за 7–14 дней до операции [9, 28]. Исклю-

чением являются пациенты с ПГ головы и шеи, не сопровождающимися гиперсекрецией катехоламинов [9, 28].

При наличии показаний, таких как тахикардия, нарушения ритма сердца, возможно добавление к терапии β-адреноблокаторов (β-АБ). Предпочтение отдается кардиоселективным блокаторам β1-адренорецепторов – метопролол, бисопролол, небиволол [71]. Инициация терапии β-АБ при ФХЦ/ПГ возможна только после предварительного назначения α-АБ в адекватных дозах для предотвращения развития парадоксального гипертонического криза. Механизм данного явления обусловлен ингибированием β-адренорецепторов, на фоне чего возникает β-адренорецептор-опосредованная вазодилатация, оставляя без подавления α-адренорецептор-опосредованную вазоконстрикторную реакцию на катехоламины, что приводит к безальтернативной гиперстимуляции α-адренорецепторов и развитию гипертонического криза [72].

Препараты с одновременным β- и α-блокирующим действием (карведилол, лабеталол) не рекомендуются в качестве начальной терапии, поскольку они обладают более мощным β-, чем α-антагонистическим действием, и могут привести к развитию парадоксальной гипертонии и гипертоническому кризу [4].

Блокаторы кальциевых каналов представляют собой препараты выбора для предоперационной подготовки пациентов с ФХЦ/ПГ, которые можно использовать в определенных клинических ситуациях. Во-первых – дополнительно к терапии α-АБ у пациентов с неадекватным контролем АД во избежание необходимости увеличения дозы α-АБ и появления возможных побочных эффектов; во-вторых – для замены терапии α-АБ у пациентов с выраженными побочными эффектами в виде тяжелой постуральной гипотонии. Кроме того, блокаторы кальциевых каналов можно назначать для предотвращения устойчивой гипотонии на фоне терапии α-АБ у пациентов только с пароксизмальным течением АГ или исходно нормальным уровнем АД [9].

После оперативного лечения ФХЦ/ПГ необходимо подтверждение полной резекции опухоли. Экспертами рекомендовано определение уровня МН через 2–6 нед после оперативного лечения [73]. Нормализация уровня МН ассоциирована с полной резекцией опухоли, и дополнительное визуализирующее обследование не требуется. В случае сохраняющегося повышения концентрации МН после операции рекомендовано повторное обследование с проведением топической диагностики через 3–6 мес [74].

Улучшение течения АГ после хирургического лечения ФХЦ/ПГ наблюдается в 38–94% случаев [75], хотя у 51–79% пациентов сохраняется АГ более легкой степени. При резидуальной АГ рекомендован медикаментозный контроль АД.

### Консервативное лечение

Консервативная стратегия ведения пациента с ФХЦ/ПГ может быть рассмотрена у пациентов пожилого и старческого возраста, с тяжелыми осложнениями ФХЦ/ПГ, препятствующими выполнению оперативного вмешательства (абсолютные противопоказания для хирургического лечения), а также при распространенном метастатическом поражении. В случае принятия решения о терапевтической тактике ведения пациента для контроля уровня АД могут применяться препараты из групп блокаторов рецепторов ангиотензина II, блокаторов кальциевых каналов, β- и α-АБ. В настоящее время нет единого мнения о предпочтительных классах антигипертензивных препаратов для лечения пациентов с ФХЦ/ПГ, которым не планируется хирургиче-

**Таблица 6. Персонализированное наблюдение пациентов с ФХЦ/ПГ в зависимости от генетических нарушений**

**Table 6. Personalized follow-up of patients with PCC/PG depending on genetic disorders**

Кластер	Лабораторная диагностика	Визуализация
<b>Кластер 1</b> <i>SDHA/B,</i> <i>FH HIF2A/</i> <i>EPAS1</i>	6–12 мес	КТ/МРТ от основания черепа до таза или ПЭТ-КТ с <sup>68</sup> Ga]-DOTA-SSA через 12 мес после операции, затем в отсутствие рецидива – 1 раз в 24 мес*
<b>Кластер 3</b>		
<b>Кластер 1</b> <i>SDHC/D/AF2,</i> <i>VHL</i>	1 раз в 12 мес	КТ/МРТ от основания черепа до таза или ПЭТ-КТ с <sup>68</sup> Ga]-DOTA-SSA через 24 мес после операции, затем 1 раз в 24–36 мес*
<b>Кластер 2</b>	1 раз в 12 мес	КТ/МРТ надпочечников и малого таза каждые 5 лет*

\*Или при повышении биохимических маркеров.

ское лечение [76]. Рекомендовано назначение антигипертензивной терапии в рамках актуальных клинических рекомендаций по лечению АГ в общей популяции [71].

### Дальнейший мониторинг пациентов с ФХЦ/ПГ в анамнезе

Ранее в клинических рекомендациях рассматривалась необходимость как минимум 10-летнего послеоперационного наблюдения для всех пациентов с ФХЦ/ПГ в целях раннего выявления риска метастазирования и рецидивов заболевания [9, 28, 77]. Однако в настоящее время все пациенты с ФХЦ/ПГ в анамнезе должны находиться под наблюдением врачей в течение всей жизни. В рамках дальнейшего наблюдения целесообразно проводить оценку клинических симптомов и измерение АД, при этом кратность и объем лабораторно-инструментального обследования определяются наличием генетических нарушений, лежащих в основе заболевания (табл. 6) [52].

Риск рецидива ФХЦ/ПГ оценивается как 1 случай на 100 человеко-лет, с дальнейшим удвоением риска у пациентов с генетическими мутациями или наследственными синдромами [74].

Патоморфологическая верификация ФХЦ/ПГ является важным аспектом верификации диагноза. Помимо гистологического исследования обязательным является иммуногистохимическое исследование, которое позволяет установить диагноз ФХЦ/ПГ и определить их злокачественный потенциал, а в сложных случаях дифференцировать эти опухоли от других первичных опухолей надпочечников (аденом, адренокортикальных раков, нейрофибром, нейробластом, шванном, лимфом и некоторых других) и от метастазов в надпочечники опухолей других органов. Предложено несколько шкал стратификации риска прогрессирования ФХЦ/ПГ. Шкала PASS, предложенная в 2002 г., включает в себя 15 гистологических параметров и широко используется в настоящее время. Считается, что данная шкала точнее всего предсказывает отрицательный прогноз, т.е. отсутствие метастатического потенциала ФХЦ/ПГ. Шкала GAPP (2014 г.) включает 4 гистологических критерия, а также определение уровня экспрессии Ki-67 и

**Таблица 7. Потенциально прогностические факторы метастазирования ФХЦ/ПГ****Table 7. Potential predicting factors of PCC/PG metastasis**

Фактор	Характеристики
Локализация первичной опухоли	Внеадпочечниковая
Размер первичной опухоли, мм	>50
Тип секреции	Норадренергический дофаминовый
Ген <i>SDHB</i>	Наличие мутаций
Ki-67	>3%
Шкала PASS, баллы	≥4
Шкала GAPP, баллы	≥3
Шкала COPPS, баллы	≥3
Шкала ASES, баллы	≥2

биохимический тип секреции опухоли. Существует модифицированная версия данной шкалы (mGAPP), которая дополнена данными о иммуногистохимической реакции на субъединицу В сукцинатдегидрогеназы (*SDHB*). Шкала оценки ASES (2018 г.) включает только 4 клинических параметра: возраст пациентов, размер, внеадпочечниковую локализацию ПГ и секторный тип опухоли. Практическими преимуществами использования этой шкалы считают отсутствие требований к операционным образцам. Шкала COPPS (2019 г.) включает в себя 2 гистологических, 2 иммуногистохимических (*SDHB* и *S100*) и 1 клинический (размер опухоли) параметры [78, 79].

Таким образом, в настоящее время рассматриваются различные потенциальные прогностические факторы метастазирования ФХЦ/ПГ, включающие клинические, биохимические и патоморфологические параметры, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения и проведения дополнительных исследований (табл. 7) [77, 80, 81].

Своевременная диагностика ФХЦ/ПГ, сопутствующих синдромальных проявлений, а также рецидивов заболевания определяет долгосрочный прогноз.

### Заключение

Увеличение заболеваемости ФХЦ/ПГ, вероятно, связано с повышением выявляемости этих опухолей, так как спектр показаний к биохимическому исследованию расширен и дополнительно включает случайно обнаруженные образования надпочечников (инциденталомы), наследственные синдромы и генетическую предрасположенность. Распространенность ФХЦ/ПГ выше у пациентов с инциденталомой, доказанной генетической предрасположенностью, наследственными синдромами, наличием ФХЦ/ПГ в анамнезе, чем у пациентов с наличием только клинических симптомов.

АГ является частым клиническим проявлением при ФХЦ/ПГ, однако не является специфическим признаком заболевания. Для ФХЦ/ПГ в большинстве случаев характерны пароксизмальные симптомы различной степени тяжести. К клиническим симптомам, которые чаще наблюдаются при ФХЦ/ПГ, помимо АГ относятся сердцебиение, беспокойство, потливость, головные боли, усталость, тошнота, потеря массы тела. Всем пациентам с синдромом тахикардии показано дообследование на выявление ФХЦ/ПГ.

При подозрении на ФХЦ/ПГ лабораторная диагностика должна предшествовать топической, за исключением

ургентных ситуаций. В качестве основного метода лабораторной диагностики ФХЦ/ПГ рекомендовано определение свободных МН плазмы или фракционированных МН суточной мочи. Для определения уровня МН в биологических жидкостях целесообразно использовать метод жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией или электрохимический анализ. Уровни МН и НМН в пределах референсных значений исключают наличие ФХЦ/ПГ у пациентов с характерными клиническими симптомами. Всем пациентам с положительным результатом тестирования на МН рекомендуется углубленное обследование для исключения или подтверждения ФХЦ/ПГ.

В качестве метода выбора в топической диагностике ФХЦ/ПГ надпочечников, а также органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза целесообразно применять метод КТ, обладающий лучшим пространственным разрешением и цифровой информацией о плотности опухоли на всех фазах исследования при сравнении с МРТ. Проведение МРТ рекомендовано пациентам при ПГ головы и шеи, а также при строгом индивидуальном ограничении лучевой нагрузки. Предпочтительным методом функциональной визуализации, особенно при метастатических опухолях, является ПЭТ, выбор радиофармпрепарата индивидуален и зависит от биохимического и генетического профиля, локализации и размера опухоли.

Для всех пациентов с морфологически верифицированным диагнозом ФХЦ/ПГ рекомендовано рассмотрение вопроса о проведении генетического обследования, которое должно быть основано на конкретных фенотипических признаках заболевания и данных семейного анамнеза.

Пациентам с ФХЦ/ПГ целесообразно обследование и лечение в специализированных центрах экспертного уровня. Хирургическое лечение при ФХЦ/ПГ является методом выбора и единственным методом радикального лечения данного заболевания. Консервативная стратегия ведения пациента с ФХЦ/ПГ может быть рассмотрена у пациентов пожилого и старческого возраста, с тяжелыми осложнениями ФХЦ/ПГ, препятствующими выполнению оперативного вмешательства (абсолютные противопоказания для хирургического лечения), а также при распространенном метастатическом поражении. Всем пациентам, направленным на оперативное лечение по поводу ФХЦ/ПГ, целесообразно проведение предоперационной подготовки α-АБ. Исключением являются пациенты с бессимптомными ПГ головы и шеи. Назначение β-АБ с целью лечения тахикардии возможно только после предварительного назначения β-АБ. После патоморфологической верификации ФХЦ/ПГ всем пациентам показано определение метастатического потенциала опухоли и наличия генетических мутаций. Всем пациентам с ФХЦ/ПГ в анамнезе показано пожизненное наблюдение. Дальнейшее наблюдение включает оценку клинических симптомов, измерение АД, при этом кратность и объем лабораторно-инструментального обследования определяются наличием генетических нарушений, лежащих в основе заболевания.

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

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

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публи-

кации: 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

АГ – артериальная гипертония  
 АД – артериальное давление  
 α-АБ – α-адреноблокаторы  
 β-АБ – β-адреноблокаторы  
 ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
 КТ – компьютерная томография  
 МН – метанефрин  
 МРТ – магнитно-резонансная томография  
 МЭН – множественная эндокринная неоплазия

НМН – норметанефрин  
 НЭО – нейроэндокринная опухоль  
 ПГ – параганглиома  
 ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография  
 ССО – сердечно-сосудистые осложнения  
 ФХЦ – феохромоцитома  
 ХТ – химиотерапия  
 НУ – единицы Хаунсфилда

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Y-Hassan S, Falhammar H. Cardiovascular Manifestations and Complications of Pheochromocytomas and Paragangliomas. *J Clin Med.* 2020;9(8):2435. DOI:10.3390/jcm9082435
2. Mete O, Asa SL, Gill AJ, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Paragangliomas and Pheochromocytomas. *Endocr Pathol.* 2022;33:90-114. DOI:10.1007/s12022-022-09704-6
3. Calissendorff J, Juhlin CC, Bancos I, et al. Pheochromocytomas and Abdominal Paragangliomas: A Practical Guidance. *Cancers (Basel).* 2022;14(4):917. DOI:10.3390/cancers14040917
4. Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):1915-42. DOI:10.1210/jc.2014-1498
5. Santos JRU, Brofferio A, Viana B, et al. Catecholamine-Induced Cardiomyopathy in Pheochromocytoma: How to Manage a Rare Complication in a Rare Disease? *Horm Metab. Res.* 2019;51:458-69. DOI:10.1055/a-0669-9556
6. Lo CY, Lam KY, Wat MS, et al. Adrenal pheochromocytoma remains a frequently overlooked diagnosis. *Am J Surg.* 2000;179:212-5. DOI:10.1016/S0002-9610(00)00296-8
7. Khorram-Manesh A, Ahlman H, Nilsson O, et al. Mortality associated with pheochromocytoma in a large Swedish cohort. *Eur J Surg Oncol.* 2004;30:556-9. DOI:10.1016/j.ejso.2004.03.006
8. Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo AP, et al. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2110-6. DOI:10.1210/jc.2004-1398
9. Lenders JWM, Kerstens MN, Amar L, et al. Genetics, diagnosis, management and future directions of research of phaeochromocytoma and paraganglioma: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2020;38(8):1443-56. DOI:10.1097/HJH.0000000000002438
10. Falhammar H, Kjellman M, Calissendorff J. Initial clinical presentation and spectrum of pheochromocytoma: a study of 94 cases from a single center. *Endocr Connect.* 2018;7(1):186-92. DOI:10.1530/EC-17-0321
11. Чазова И.Е., Чихладзе Н.М., Блинова Н.В., и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению вторичных (симптоматических) форм артериальной гипертонии (2022). *Евразийский Кардиологический Журнал.* 2023;1:6-65 [Chazova IE, Chikhladze NM, Blinova NV, et al. Eurasian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of secondary (symptomatic) forms of arterial hypertension (2022). *Eurasian Heart Journal.* 2023;1:6-65 (in Russian)]. DOI:10.38109/2225-1685-2023-1-6-65
12. Fishbein L, Del Rivero J, Else T, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Management of Metastatic and/or Unresectable Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Pancreas.* 2021;50(4):469-93. DOI:10.1097/MPA.0000000000001792
13. Geroula A, Deutschbein T, Langton K, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: clinical feature-based disease probability in relation to catecholamine biochemistry and reason for disease suspicion. *Eur J Endocrinol.* 2019;181(4):409-20. DOI:10.1530/EJE-19-0159
14. Stolk RF, Bakx C, Mulder J, et al. Is the excess cardiovascular morbidity in pheochromocytoma related to blood pressure or to catecholamines? *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):1100-6. DOI:10.1210/jc.2012-3669
15. Soltani A, Pourian M, Davani BM. Does this patient have Pheochromocytoma? a systematic review of clinical signs and symptoms. *J Diabetes Metab Disord.* 2015;15:6. DOI:10.1186/s40200-016-0226-x
16. King KS, Darmani NA, Hughes MS, et al. Exercise-induced nausea and vomiting: another sign and symptom of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocrine.* 2010;37(3):403-7. DOI:10.1007/s12020-010-9319-3
17. La Batide-Alanore A, Chatellier G, Plouin PF. Diabetes as a marker of pheochromocytoma in hypertensive patients. *J Hypertens.* 2003;21(9):1703-7. DOI:10.1097/00004872-200309000-00020
18. An Y, Reimann M, Masjkur J, et al. Adrenomedullary function, obesity and permissive influences of catecholamines on body mass in patients with chromaffin cell tumours. *Int J Obes (Lond).* 2019;43(2):263-75. DOI:10.1038/s41366-018-0054-9
19. Ebbelohj A, Stochholm K, Jacobsen SF, et al. Incidence and Clinical Presentation of Pheochromocytoma and Sympathetic Paraganglioma: A Population-based Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106:e2251-61. DOI:10.1210/clinem/dgaa965
20. Manger W, Gifford RW. Clinical and Experimental Pheochromocytoma. Second Edition Blackwell Science. Cambridge, 1996.
21. Bravo E, Tarazi R, Fouad F, et al. Blood pressure regulation in pheochromocytoma. *Hypertension.* 1982;4(3):193-9. DOI:10.1161/01.HYP.4.3.Pt\_2.193
22. Streeten DHP, Anderson GH. Mechanisms of orthostatic hypotension and tachycardia in patients with pheochromocytoma. *Am J Hypertens.* 1996;9(8):760-9. DOI:10.1016/0895-7061(96)00057-X
23. Аксенова А.В., Сивакова О.А., Блинова Н.В., и др. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии по диагностике и лечению резистентной артериальной гипертонии. *Терапевтический архив.* 2021;93(9):1018-29 [Aksenova AV, Sivakova OA, Blinova NV, et al. Russian Medical Society for Arterial Hypertension expert consensus. Resistant hypertension: detection and management. *Terapevticheskie Arkhiv (Ter. Arkh).* 2021;93(9):1018-102 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.09.201007
24. Zuber SM, Kantorovich V, Pacak K. Hypertension in pheochromocytoma: characteristics and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011;40(2):295-311. DOI:10.1016/j.ecl.2011.02.002
25. Ionescu CN, Sakharova OV, Harwood MD, et al. Cyclic rapid fluctuation of hypertension and hypotension in pheochromocytoma. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008;10(12):936-40. DOI:10.1111/j.1751-7176.2008.00046.x

26. Szatko A, Glinicki P, Gietka-Czernel M. Pheochromocytoma/paraganglioma-associated cardiomyopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1204851. DOI:10.3389/fendo.2023.1204851
27. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur Heart J*. 2018;39(22):2032-46. DOI:10.1093/eurheartj/ehy076
28. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению феохромоцитомы/параганглиомы. *Эндокринная хирургия*. 2015;9(3):15-33 [Mel'nicenko GA, Troshina EA, Bel'tsevich DG, et al. Russian Association of Endocrinologists clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocrine Surgery*. 2015;9(3):15-33 (in Russian)]. DOI:10.14341/serg2015315-33
29. Мамедова Е.О., Лисина Д.В., Белая Ж.Е. Редкие формы наследственных новообразований эндокринной системы: аденома гипофиза в сочетании с феохромоцитомой и/или параганглиомой. *Проблемы эндокринологии*. 2023;69(2):24-30 [Mamedova EO, Lisina DV, Belaya ZhE. Rare forms of hereditary endocrine neoplasia: co-existence of pituitary adenoma and pheochromocytoma/paraganglioma. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(2):24-30 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl13196
30. Neumann HPH, Young WF, Eng C. Pheochromocytoma and Paraganglioma. *N Engl J Med*. 2019;381:552-65. DOI:10.1056/NEJMra1806651
31. Gruber LM, Hartman RP, Thompson GB, et al. Pheochromocytoma Characteristics and Behavior Differ Depending on Method of Discovery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:1386-93. DOI:10.1210/jc.2018-01707
32. Mannelli M, Lenders JW, Pacak K, et al. Subclinical phaeochromocytoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26:507-15. DOI:10.1016/j.beem.2011.10.008
33. Eisenhofer G, Prejbisz A, Peitzsch M, et al. Biochemical Diagnosis of Chromaffin Cell Tumors in Patients at High and Low Risk of Disease: Plasma versus Urinary Free or Deconjugated O-Methylated Catecholamine Metabolites. *Clin Chem*. 2018;64(11):1646-56. DOI:10.1373/clinchem.2018.291369
34. Chen Y, Xiao H, Zhou X, et al. Accuracy of plasma free metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract*. 2017;23(10):1169-77. DOI:10.4158/EP171877.OR
35. Därr R, Kuhn M, Bode C, et al. Accuracy of recommended sampling and assay methods for the determination of plasma-free and urinary fractionated metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review. *Endocrine*. 2017;56(3):495-503. DOI:10.1007/s12020-017-1300-y
36. Eisenhofer G, Klink B, Richter S, et al. Metabologenomics of Phaeochromocytoma and Paraganglioma: An Integrated Approach for Personalised Biochemical and Genetic Testing. *Clin Biochem Rev*. 2017;38(2):69-100.
37. Shardella E, Grossman AB. Pheochromocytoma: An approach to diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(2):101346. DOI:10.1016/j.beem.2019.101346
38. Boyd J, Leung AA, Sadrzadeh HS, et al. A high rate of modestly elevated plasma normetanephrine in a population referred for suspected PPGL when measured in a seated position. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(3):301-9. DOI:10.1530/EJE-19-0176
39. Bokuda K, Yatabe M, Seki Y, Ichihara A. Clinical factors affecting spot urine fractionated metanephrines in patients suspected pheochromocytoma/paraganglioma. *Hypertens Res*. 2020;43(6):543-9. DOI:10.1038/s41440-020-0406-4
40. Peitzsch M, Kaden D, Pamporaki C, et al. Overnight/first-morning urine free metanephrines and methoxytyramine for diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma: is this an option? *Eur J Endocrinol*. 2020;182(5):499-509. DOI:10.1530/EJE-19-1016
41. Yang X, Yang Y, Li Z, et al. Diagnostic value of circulating chromogranin A for neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(4):e0124884. DOI:10.1371/journal.pone.0124884
42. Bilek R, Vlček P, Šafařík L, et al. Chromogranin A in the Laboratory Diagnosis of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Cancers (Basel)*. 2019;11(4):586. DOI:10.3390/cancers11040586
43. Čtvrtlík F, Koranda P, Schovánek J, et al. Current diagnostic imaging of pheochromocytomas and implications for therapeutic strategy. *Exp Ther Med*. 2018;15(4):3151-60. DOI:10.3892/etm.2018.5871
44. Румянцев П.О., Языкова Д.Р., Слещук К.Ю., и др. Персонализированная диагностика хромаффинных опухолей (феохромоцитомы, параганглиомы) в онкоэндокринологии. *Эндокринная хирургия*. 2018;12(1):19-39 [Rumyantsev PO, Yazykova DR, Slashchuk KYu, et al. Personalized diagnostics of chromaffin tumors (pheochromocytoma, paraganglioma) in oncoendocrinology. *Endocrine Surgery*. 2018;12(1):19-39 (in Russian)]. DOI:10.14341/serg9731
45. Havekes B, King K, Lai EW, et al. New imaging approaches to phaeochromocytomas and paragangliomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(2):137-45. DOI:10.1111/j.1365-2265.2009.03648.x
46. Leung K, Stamm M, Raja A, et al. Pheochromocytoma: the range of appearances on ultrasound, CT, MRI, and functional imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;200(2):370-8. DOI:10.2214/AJR.12.9126
47. Baez JC, Jagannathan JP, Krajewski K, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: imaging characteristics. *Cancer Imaging*. 2012;12(1):153-62. DOI:10.1102/1470-7330.2012.0016
48. Kiriakopoulos A, Giannakis P, Menenakos E. Pheochromocytoma: a changing perspective and current concepts. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2023;14:20420188231207544. DOI:10.1177/20420188231207544
49. Garcia-Carbonero R, Matute Teresa F, Mercader-Cidoncha E, et al. Multidisciplinary practice guidelines for the diagnosis, genetic counseling and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Clin Transl Oncol*. 2021;23(10):1995-2019. DOI:10.1007/s12094-021-02622-9
50. Таieb D, Pacak K. Current experts' views on precision nuclear medicine imaging of phaeochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46:2223-4. DOI:10.1007/s00259-019-04435-z
51. Katabathina VS, Rajebi H, Chen M, et al. Genetics and imaging of pheochromocytomas and paragangliomas: current update. *Abdom Radiol (NY)*. 2020;45(4):928-44. DOI:10.1007/s00261-019-02044-w
52. Nölting S, Bechmann N, Taieb D, et al. Personalized Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Endocr Rev*. 2022;43(2):199-239. DOI:10.1210/endrev/bnab019
53. Wachtel H, Fishbein L. Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2021;28(3):283-90. DOI:10.1097/MED.0000000000000634
54. Реброва Д.В., Ворохобина Н.В., Имянитов Е.Н., и др. Клинико-лабораторные особенности наследственных феохромоцитом и параганглиом. *Проблемы эндокринологии*. 2022;68(1):8-17 [Rebrova DV, Vorokhobina NV, Imyanitiv EN, et al. Clinical and laboratory features of hereditary pheochromocytoma and paraganglioma. *Problems of Endocrinology*. 2021;68(1):8-17 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl12834
55. Muth A, Crona J, Gimm O, et al. Genetic testing and surveillance guidelines in hereditary pheochromocytoma and paraganglioma. *J Intern Med*. 2019;285(2):187-204. DOI:10.1111/joim.12869
56. Buffet A, Ben Aim L, Leboulleux S, et al. Positive Impact of Genetic Test on the Management and Outcome of Patients With Paraganglioma and/or Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(4):1109-18. DOI:10.1210/jc.2018-02411
57. Lam AK. Update on adrenal tumours in 2017 World Health Organization (WHO) of endocrine tumours. *Endocr Pathol*. 2017;28:213-2. DOI:10.1007/s12022-017-9484-5
58. Turkova H, Prodanov T, Maly M, et al. Characteristics and outcomes of metastatic SDHB and sporadic pheochromocytoma/paraganglioma: an National Institutes of Health Study. *Endocr Pract*. 2016;22(3):302-14. DOI:10.4158/EP15725.OR
59. Baudin E, Habra MA, Deschamps F, et al. Therapy of endocrine disease: treatment of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(3):R111-22. DOI:10.1530/EJE-14-0113
60. Scholz T, Eisenhofer G, Pacak K, et al. Clinical review: Current treatment of malignant pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(4):1217-25. DOI:10.1210/jc.2006-1544
61. Araujo-Castro M, García Sanz I, Mínguez Ojeda C, et al. Local recurrence and metastatic disease in pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1279828. DOI:10.3389/fendo.2023.1279828

62. Hamidi O, Young WF Jr, Iniguez-Ariza NM, et al. Malignant pheochromocytoma and paraganglioma: 272 patients over 55 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:3296-305. DOI:10.1210/jc.2017-00992
63. Hescot S, Curras-Freixes M, Deutschbein T, et al. Prognosis of malignant pheochromocytoma and paraganglioma (MAPP-Prono Study): a European Network for the Study of Adrenal Tumors Retrospective Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:2367-74. DOI:10.1210/jc.2018-01968
64. Eisenhofer G, Lenders JW, Siegert G, et al. Plasma methoxytyramine: a novel biomarker of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma in relation to established risk factors of tumour size, location and SDHB mutation status. *Eur J Cancer.* 2012;48:1739-49. DOI:10.1016/j.ejca.2011.07.016
65. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet.* 2005;366:665-75. DOI:10.1016/S0140-6736(05)67139-5
66. Angelousi A, Peppas M, Chrisoulidou A, et al. Malignant pheochromocytomas/paragangliomas and ectopic hormonal secretion: a case series and review of the literature. *Cancer (Basel).* 2019;11(5):E724. DOI:10.3390/cancers11050724
67. Hamidi O, Young WF Jr, Gruber L, et al. Outcomes of patients with metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;87(5):440-50. DOI:10.1111/cen.13434
68. Niemeijer ND, Alblas G, van Hulsteijn LT, et al. Chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine for malignant paraganglioma and pheochromocytoma: systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol.* 2014;81(5):642-51. DOI:10.1111/cen.12542
69. Baudin E, Goichot B, Berruti A, et al. First International Randomized Study in Malignant Progressive Pheochromocytoma and Paragangliomas (FIRSTMAPPP): an academic double-blind trial investigating sunitinib. *Ann Oncol.* 2021;32:S621-25. DOI:10.1016/j.annonc/annonc700
70. Pappachan JM, Tun NN, Arunagirinathan G, et al. Pheochromocytomas and Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20:3. DOI:10.1007/s11906-018-0804-z
71. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Системные гипертензии.* 2019;16(1):6-31 [Chazova IE, Zhernakova YuV. Diagnosis and treatment of arterial hypertension [Guidelines]. *Systemic Hypertension.* 2019;16(1):6-31 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075082X.2019.1.190179
72. Sibal L, Jovanovic A, Agarwal SC, et al. Pheochromocytomas presenting as acute crises after  $\beta$  blockade therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65:186-90. DOI:10.1111/j.1365-2265.2006.02571.x
73. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol.* 2016;174:G1-10. DOI:10.1530/EJE-16-0033
74. Amar L, Lussey-Lepoutre C, Lenders JW, et al. Management of endocrine disease: recurrence or new tumors after complete resection of pheochromocytomas and paragangliomas: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2016;175:R135-45. DOI:10.1530/EJE-16-0189
75. Weismann D, Liu D, Bergen T, et al. Hypertension and hypertensive cardiomyopathy in patients with a relapse-free history of pheochromocytoma. *Clin Endocrinol.* 2015;82(2):188-96. DOI:10.1111/cen.12536
76. Amalia R, Dewi IP, Wardhani LFK, et al. Cardiovascular Presentation in Pheochromocytoma: What We Should be Aware. *Siriraj Medical Journal.* 2022;74(1):68-74. DOI:10.33192/smj.2022.9
77. De Filipo G, Cantini G, Rastrelli G, et al. Management and outcome of metastatic pheochromocytomas/paragangliomas: a monocentric experience. *J Endocrinol Invest.* 2022;45(1):149-57. DOI:10.1007/s40618-021-01629-x
78. Yamazaki Y, Gao X, Pecori A, et al. Recent Advances in Histopathological and Molecular Diagnosis in Pheochromocytoma and Paraganglioma: Challenges for Predicting Metastasis in Individual Patients. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:587769. DOI:10.3389/fendo.2020.587769
79. Guilmette J, Sadow PM. A Guide to Pheochromocytomas and Paragangliomas. *Surg Pathol Clin.* 2019;12(4):951-65. DOI:10.1016/j.path.2019.08.009
80. Mei L, Khurana A, Al-Juhaishi T, et al. Prognostic factors of malignant pheochromocytoma and paraganglioma: a combined SEER and TCGA Databases Review. *HormMetab Res.* 2019;51:451-7. DOI:10.1055/a-0851-3275
81. Wang K, Crona J, Beuschlein F, et al. Targeted Therapies in Pheochromocytoma and Paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(11):2963-72. DOI:10.1210/clinem/dgac471

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.04.2024



OMNIDOCTOR.RU

# Анализ нарушений метаболизма глюкозы и сахароснижающей терапии у пациентов, госпитализированных для проведения планового эндопротезирования суставов нижних конечностей: проспективное одноцентровое исследование в условиях реальной клинической практики

Е.А. Окишева<sup>✉</sup>, О.Ю. Трушина, М.М. Мамаева, Е.А. Редянова, А.А. Жажиева, И.Д. Часова, А.С. Панферов, М.М. Богданов, А.В. Лычагин, В.В. Фомин

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

## Аннотация

**Цель.** Изучить выявляемость нарушений метаболизма глюкозы, назначенную сахароснижающую терапию и ее эффективность в когорте пациентов с ранее диагностированным сахарным диабетом (СД), госпитализированных для планового эндопротезирования суставов нижних конечностей.

**Материалы и методы.** В одноцентровое когортное проспективное исследование включены 502 пациента, у которых собирали анамнез заболевания, сведения о ранее диагностированном СД и назначенной сахароснижающей терапии по данным медицинской документации, а также со слов самих пациентов. В рамках предоперационного обследования измерен уровень глюкозы в венозной крови, а при наличии ранее диагностированного СД рекомендовалось измерить уровень гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>).

**Результаты.** Исследуемую популяцию составили 180 (35,9%) мужчин и 322 (64,1%) женщины. Среди них у 99 (19,7%) человек диагностированы нарушения обмена глюкозы [СД 1-го типа – 1 (0,2%) пациент, СД 2-го типа – 90 (17,9%) пациентов, нарушение толерантности к глюкозе – 8 (1,6%) пациентов]. У 8 пациентов СД 2-го типа впервые диагностирован в рамках предоперационной подготовки. HbA<sub>1c</sub> перед госпитализацией измерен у 26 пациентов с СД, средний уровень составил 7,0±1,4%. При анализе сахароснижающей терапии почти 1/2 пациентов с СД – 47 (47,5%) – получали монотерапию метформин, 8 пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и 8 пациентов с впервые выявленным СД не получали медикаментозной терапии. Целевые значения гликемии на фоне терапии достигнуты у 36 (36,4%) пациентов, а целевые значения HbA<sub>1c</sub> – у 21 пациента.

**Заключение.** В когорте пациентов, госпитализированных для выполнения планового эндопротезирования суставов нижних конечностей, наблюдается достаточно высокая частота нарушений метаболизма глюкозы, причем у ряда пациентов СД впервые обнаружен во время предоперационного обследования. В качестве сахароснижающей терапии чаще всего используется метформин, а целевые значения гликемии на фоне лечения достигнуты менее чем у 1/2 (36,4%) пациентов. Частота измерения уровня HbA<sub>1c</sub> низкая, что требует дополнительного популяционного анализа с целью определения причин и оптимизации стратегии ведения пациентов.

**Ключевые слова:** тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, тотальное эндопротезирование коленного сустава, коморбидность, остеоартрит, сахарный диабет, нарушения метаболизма глюкозы, нарушение толерантности к глюкозе, метаболические нарушения, сахароснижающая терапия, гликированный гемоглобин, реальная клиническая практика

**Для цитирования:** Окишева Е.А., Трушина О.Ю., Мамаева М.М., Редянова Е.А., Жажиева А.А., Часова И.Д., Панферов А.С., Богданов М.М., Лычагин А.В., Фомин В.В. Анализ нарушений метаболизма глюкозы и сахароснижающей терапии у пациентов, госпитализированных для проведения планового эндопротезирования суставов нижних конечностей: проспективное одноцентровое исследование в условиях реальной клинической практики. Терапевтический архив. 2024;96(7):659–665. DOI: 10.26442/00403660.2024.07.202780

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Окишева Елена Андреевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. E-mail: e.okisheva@gmail.com

Трушина Ольга Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Мамаева Милана Магометовна – студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Редянова Елена Андреевна – студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Жажиева Анна Андреевна – студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Часова Ирина Дмитриевна – студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Панферов Александр Сергеевич – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Богданов Максим Михайлович – врач травматолог-ортопед Клиники травматологии, ортопедии и патологии суставов

<sup>✉</sup>Elena A. Okisheva. E-mail: e.okisheva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2977-7203

Olga Iu. Trushina. ORCID: 0000-0002-5820-1759

Milana M. Mamaeva. ORCID: 0009-0004-0811-8756

Elena A. Redyanova. ORCID: 0009-0004-5567-5299

Anna A. Zhazhieva. ORCID: 0009-0009-1010-5483

Irina D. Chasova. ORCID: 0009-0003-8385-0341

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

Maksim M. Bogdanov. ORCID: 0000-0001-8603-2510

## Glucose metabolism disorders and hypoglycemic therapy in patients hospitalized for elective lower limb arthroplasty: a prospective, single-center, real-world study

Elena A. Okisheva<sup>✉</sup>, Olga Iu. Trushina, Milana M. Mamaeva, Elena A. Redyanova, Anna A. Zhazhieva, Irina D. Chasova, Alexandr S. Panferov, Maksim M. Bogdanov, Alexey V. Lychagin, Victor V. Fomin

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

### Abstract

**Aim.** To assess the incidence of glucose metabolism disorders, administered hypoglycemic therapy and its effectiveness in a cohort of patients with previously diagnosed diabetes mellitus (DM) hospitalized for scheduled lower limb joint arthroplasty.

**Materials and methods.** The study included 502 patients. Medical history, information about previously diagnosed DM and prescribed hypoglycemic therapy were collected in all patients according to medical documentation, as well as according to the patients' survey. Within the preoperative examination, the glucose level was measured, and in patients with previously diagnosed diabetes, measurement of the HbA<sub>1c</sub> level was recommended.

**Results.** The study population included 180 (35.9%) males and 322 females (64.1%). Among them, 99 (19.7%) patients had disorders of glucose metabolism [type 1 diabetes – 1 (0.2%) patient, type 2 diabetes – 90 (17.9%) patients, impaired glucose tolerance (IGT) – 8 (1.6%) patients]. In 8 patients, type 2 diabetes was newly diagnosed during the preoperative examination. HbA<sub>1c</sub> was measured before hospitalization in 26 patients with diabetes, the mean level was 7.0±1.4%. Regarding the analysis of hypoglycemic therapy, almost half of the patients with DM – 47 (47.5%) – received metformin monotherapy, 8 patients with IGT and 8 patients with newly diagnosed DM did not receive any drug therapy. Target glycemic levels during therapy were achieved in 36 (36.4%) patients, and target HbA<sub>1c</sub> levels were achieved in 21 patients.

**Conclusion.** The cohort of patients hospitalized for elective lower limb joint arthroplasty is characterized by a relatively high incidence of glucose metabolism disorders, and in some patients, DM was newly diagnosed during the preoperative examination. Metformin is most often used as hypoglycemic therapy, and the target values of glycemia during treatment were achieved in less than half of the patients. The monitoring of the level of glycated hemoglobin is low and requires additional population analysis in order to determine the causes and optimize the strategy of patient management.

**Keywords:** total hip arthroplasty, total knee arthroplasty, comorbidity, osteoarthritis, diabetes mellitus, disorders of glucose metabolism, impaired glucose tolerance, metabolic disorders, hypoglycemic therapy, HbA<sub>1c</sub>, real clinical practice

**For citation:** Okisheva EA, Trushina OIu, Mamaeva MM, Redyanova EA, Zhazhieva AA, Chasova ID, Panferov AS, Bogdanov MM, Lychagin AV, Fomin VV. Glucose metabolism disorders and hypoglycemic therapy in patients hospitalized for elective lower limb arthroplasty: a prospective, single-center, real-world study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(7):659–665. DOI: 10.26442/00403660.2024.07.202780

### Введение

Эндопротезирование суставов нижних конечностей – распространенное хирургическое вмешательство. Ежегодно в странах мира выполняется около 2 млн таких операций, из них на долю Российской Федерации приходится почти 200 тыс. случаев эндопротезирования [1]. По данным популяционно-эпидемиологических исследований, самым частым заболеванием, которое приводит к необходимости эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей, оказывается остеоартрит (ОА), представляющий собой дегенеративное и воспалительное расстройство с неуклонной деструкцией суставного хряща, субхондральной части суставных концов кости, других структур сустава и сопровождающийся постепенной атрофией прилежащих связок и мышц. Признаки и симптомы ОА той или иной степени выраженности наблюдаются примерно у 10% общей популяции [2].

В связи с постепенным и прогрессирующим характером развития, дегенеративным характером изменений ОА в основном является заболеванием людей пожилого возраста, для которых характерна выраженная коморбидность. В данной популяции распространены такие заболевания и патологические состояния, как ожирение, атеросклероз, сердечно-сосудистые болезни, хроническая болезнь почек

и нарушения метаболизма глюкозы [3]. Все эти заболевания являются факторами риска развития осложнений в периоперационном периоде, включая инфекционные и воспалительные состояния [3, 4]. Особое место в структуре сопутствующих патологий занимает сахарный диабет (СД), который является известным предиктором развития осложнений в послеоперационном периоде, в частности гнойно-воспалительных и сердечно-сосудистых, а плохой контроль СД существенно повышает риск летального исхода после хирургического вмешательства [5].

**Цель исследования** – изучить выявляемость нарушений метаболизма глюкозы, проанализировать назначенную сахароснижающую терапию и ее эффективность при ранее диагностированном СД в когорте пациентов, госпитализированных для планового эндопротезирования суставов нижних конечностей.

### Материалы и методы

В это проспективное одноцентровое наблюдательное исследование включены 502 пациента, госпитализированные для проведения планового эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей в Клинике травматологии, ортопедии и патологии суставов ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

### Информация об авторах / Information about the authors

**Лычагин Алексей Владимирович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. травматологии, ортопедии и хирургии катастроф Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

**Alexey V. Lychagin.** ORCID: 0000-0002-2202-8149

**Фомин Виктор Викторович** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по инновационной и клинической деятельности, зав. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

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

**Таблица 1. Общие характеристики включенных в исследование пациентов (n=502)****Table 1. General characteristics of the study participants (n=502)**

Характеристика	Значение
<i>Тип хирургического вмешательства, абс. (%)</i>	
Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава	236 (47,0)
Тотальное эндопротезирование коленного сустава	266 (53,0)
Мужской пол, абс. (%)	180 (35,9)
Возраст, годы (среднее значение $\pm$ СО)	64,9 $\pm$ 9,2
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,9 $\pm$ 5,1
ИМТ>25 кг/м <sup>2</sup> , абс. (%)	471 (93,8)
<i>Артериальное давление, абс. (%)</i>	
Норма	116 (23,1)
АГ 1-й степени	44 (8,8)
АГ 2-й степени	168 (33,5)
АГ 3-й степени	174 (34,7)
<i>Гликемия, абс. (%)</i>	
Норма	403 (80,3)
НТГ	8 (1,6)
Нарушенная гликемия натощак	0 (0,0)
СД 1, абс. (%)	1 (0,2)
СД 2, абс. (%)	90 (17,9)

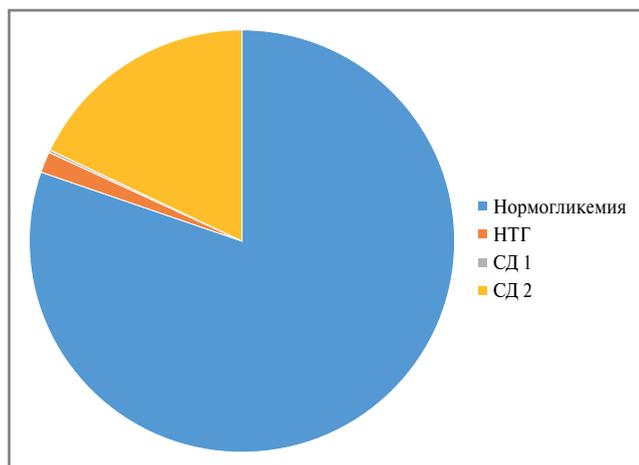
*Примечание.* Здесь и далее в табл. 2: СО – стандартное отклонение.

Всем пациентам на амбулаторном этапе проведено стандартное предоперационное обследование, включающее измерение уровня глюкозы в венозной крови, креатинина и других биохимических показателей, а при наличии ранее диагностированного СД рекомендовано измерить уровень гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>). Кроме того, у всех пациентов собирали подробный анамнез заболевания, сведения о ранее диагностированном СД и назначенной сахароснижающей терапии по данным медицинской документации и со слов самих пациентов, а также анализировали эффективность противодиабетических препаратов на основании уровня глюкозы в крови и HbA<sub>1c</sub> и оценивали соблюдение назначенной схемы лечения. Подробные демографические и клинические характеристики общей когорты пациентов приведены в **табл. 1**.

После выписки из стационара со всеми пациентами связывались по телефону через 1 и 3 мес с момента проведения операции и собирали информацию о состоянии здоровья, качестве жизни, терапии, а у пациентов с диагностированными нарушениями метаболизма глюкозы уточняли уровень гликемии в послеоперационном периоде.

### Статистическая обработка данных

Все анализы и расчеты выполнялись с помощью программного обеспечения MS Excel и IBM SPSS Statistics, версия 26. Данные представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение для количественных переменных и в виде медианы [25; 75-й перцентиль], абсолютных частот и процентных значений для ранговых переменных. Статисти-

**Рис. 1. Частота выявления нарушений метаболизма глюкозы в исследуемой популяции.****Fig. 1. The prevalence of glucose metabolism disorders in the study population.**

ческую значимость изменений качественных бинарных переменных определяли с помощью критерия Макнамара. Для сравнения количественных переменных использовали критерий Манна–Уитни. Все анализы являлись двусторонними, порог статистической значимости установлен на уровне  $p < 0,05$ .

### Результаты

В рамках предоперационного обследования нарушения метаболизма глюкозы выявлены у 99 (19,7%) из 502 пациентов, среди которых подавляющее большинство (90 участников) страдали СД 2-го типа (СД 2). СД 1-го типа (СД 1) ранее диагностирован у 1 пациентки, и нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) выявлено у 8 человек (**см. табл. 1, рис. 1**). Пациентов с нарушенной гликемией натощак в исследуемой популяции не выявлено. У 8 пациентов уровень гликемии, соответствующий СД, впервые обнаружен в рамках предоперационной подготовки, и при последующем дообследовании у них диагностирован СД 2. Уровень HbA<sub>1c</sub> перед госпитализацией измерен всего у 26 пациентов с СД, и средний уровень составил 7,0 $\pm$ 1,4%. При этом целевые значения HbA<sub>1c</sub>, рекомендуемые при плановом хирургическом вмешательстве [5], достигнуты у 21 из 26 пациентов; у остальных 5 участников уровень HbA<sub>1c</sub> оказался выше.

При сравнении субпопуляций пациентов с нарушениями углеводного обмена и пациентов с нормогликемией обнаружено, что пациенты с СД и НТГ статистически значимо старше, имели более высокие значения индекса массы тела (ИМТ) и среди них преобладали женщины (**табл. 2**). Также в группе пациентов с нарушениями метаболизма глюкозы статистически значимо чаще выявлена артериальная гипертензия (АГ), особенно высоких степеней повышения артериального давления, как и хроническая болезнь почек (ХБП), что сопровождалось достоверно более низкими значениями скорости клубочковой фильтрации по сравнению с пациентами с нормогликемией. Все пациенты с СД имели сердечно-сосудистые факторы риска либо страдали атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Анализ назначенной пациентам сахароснижающей терапии показал, что почти 1/2 пациентов с СД (47 человек – 47,5%) получали монотерапию метформином, а большинство оставшихся пациентов также получали метформин в

**Таблица 2. Сравнительные характеристики пациентов с нормогликемией и пациентов с нарушениями метаболизма глюкозы**  
**Table 2. Characteristics of patients with normoglycemia and patients with impaired glucose metabolism**

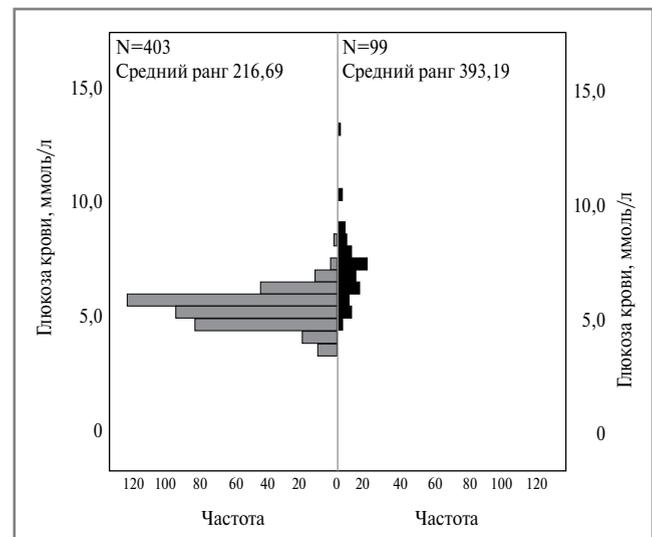
Характеристика	Пациенты с нормогликемией (n=403)	Пациенты с нарушениями метаболизма глюкозы (n=99)	P
Мужской пол, абс. (%)	152 (37,7)	28 (28,3)	<0,001
Возраст, годы (среднее значение ± CO)	64,2±11,2	67,6±8,6	0,003
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,3±5,1	33,1±5,1	<0,001
Глюкоза крови, ммоль/л (среднее значение ± CO)	5,4±0,7	7,1±1,9	<0,001
<i>Артериальное давление, абс. (%)</i>			
Норма	111 (27,5)	5 (5,1)	<0,001
АГ 1-й степени	39 (9,7)	5 (5,1)	
АГ 2-й степени	140 (34,7)	28 (28,3)	
АГ 3-й степени	113 (28,0)	61 (61,6)	
Скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕПР, мл/мин (среднее значение ± CO)	74,6±17,3	66,9±17,9	0,001
Норма, абс. (%)	84 (20,8)	13 (13,1)	<0,001
ХБП 2-й стадии, абс. (%)	242 (60,0)	53 (53,5)	
ХБП 3А-стадии, абс. (%)	70 (17,4)	26 (26,3)	
ХБП 3Б-стадии, абс. (%)	6 (1,5)	7 (7,0)	
ХБП 4-й стадии, абс. (%)	1 (0,2)	0 (0,0)	

комбинации с другими классами пероральных противодиабетических препаратов (табл. 3). Шестнадцать (16,2%) пациентов не получали медикаментозной терапии; эту субпопуляцию составляли 8 пациентов с НТГ, которые соблюдали соответствующую диету, и 8 пациентов с впервые выявленным в рамках предоперационного обследования СД. При дополнительном расспросе почти все пациенты с СД 2 сообщили, что не всегда соблюдают назначенную им диету, и, несмотря на прием сахароснижающих препаратов, целевые значения гликемии на фоне терапии достигнуты лишь у 1/3 (36,4%) пациентов (рис. 2). В этих случаях даны соответствующие рекомендации и при необходимости скорректирована сахароснижающая терапия.

В послеоперационном периоде 10 (2,0%) пациентов выбыли из исследования по собственному желанию или оказались потеряны для наблюдения; таким образом, в популяцию для оценки состояния после проведения эндопротезирования включены 492 участника. Все выбывшие из исследования пациенты не имели нарушений углеводного обмена, что позволило оценить возможные осложнения у всех изначально включенных в исследование пациентов с НТГ и СД.

Большинство пациентов сообщили, что в послеоперационном периоде у них отмечено улучшение контроля гликемии согласно данным самостоятельного мониторинга. Однако провести статистическую обработку этих данных не представляется возможным в связи с различной методикой оценки уровня глюкозы в дооперационном периоде (глюкоза в венозной крови) и после выписки из больницы (оценка с помощью домашнего глюкометра), а также из-за того, что пациенты затруднялись сообщить точные цифры гликемии.

Ни у одного из пациентов в послеоперационном периоде не зарегистрировано случаев инфекционных и гнойно-воспалительных осложнений. Семеро участников сообщили о развитии острых респираторных вирусных инфекций, однако корреляции данных событий с уровнем гликемии не обнаружено. У 8 пациентов в послеоперационном периоде зарегистрированы тромботические собы-



**Рис. 2. Результаты измерения уровня глюкозы в крови натощак у пациентов с нормогликемией (слева), и у пациентов с нарушениями углеводного обмена (справа).**

**Fig. 2. The fasting blood glucose levels in patients with normoglycemia (left), and in patients with impaired carbohydrate metabolism (right).**

тия; все случаи являлись легкими (тромбоз глубоких или поверхностных вен нижних конечностей), статистически не значимо связанными с уровнем гликемии, и благополучно разрешились на фоне антикоагулянтной терапии.

## Обсуждение

Показано, что вне зависимости от предшествующих нарушений углеводного обмена гипергликемия в послеоперационном периоде является независимым маркером

**Таблица 3. Сахароснижающая терапия у пациентов с нарушениями метаболизма глюкозы (n=99)****Table 3. Hypoglycemic therapy in patients with impaired glucose metabolism (n=99)**

Сахароснижающая терапия	Число пациентов, абс. (%)
Не назначена на момент госпитализации (впервые выявленный СД или НТГ)	16 (16,2)
Монотерапия метформин	47 (47,5)
Монотерапия инсулином	1 (1,0)
Монотерапия ингибиторами дипептидилпептидазы 4	4 (4,0)
Монотерапия ингибиторами НГЛТ-2	2 (2,0)
Монотерапия производными сульфонилмочевины	2 (2,0)
Метформин + инсулиноterapia	1 (1,0)
Метформин + ингибиторы дипептидилпептидазы 4	5 (5,1)
Метформин + ингибиторы НГЛТ-2	3 (3,0)
Метформин + производные сульфонилмочевины	5 (5,1)
Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 + ингибиторы НГЛТ-2	2 (2,0)
Метформин + инсулиноterapia + ингибиторы НГЛТ-2	1 (1,0)
Метформин + инсулиноterapia + производные сульфонилмочевины	1 (1,0)
Метформин + ингибиторы дипептидилпептидазы 4 + ингибиторы НГЛТ-2	3 (3,0)
Метформин + ингибиторы дипептидилпептидазы 4 + производные сульфонилмочевины	1 (1,0)
Метформин + ингибиторы НГЛТ-2 + производные сульфонилмочевины	1 (1,0)
Достигнуты целевые значения гликемии на фоне терапии	36 (36,4)
Достигнуты целевые значения HbA <sub>1c</sub>	21 (21,2)*

Примечание. НГЛТ-2 – натрийглюкозный котранспортер 2-го типа; \*доля среди пациентов с измеренным уровнем HbA<sub>1c</sub> (n=26) составляет 80,8%.

осложнений и неблагоприятных исходов (нарушение заживления раны, повышение риска развития инфекций, увеличение длительности госпитализации и послеоперационной летальности) [5, 6]. Стресс от самой операции, анестезии и заболевания стимулирует секрецию контринсулярных гормонов (кортизола, глюкагона, гормона роста, катехоламинов), что в свою очередь вызывает снижение секреции инсулина, повышение инсулинорезистентности, ухудшение утилизации глюкозы в периферических тканях глюкозы, усиление липолиза и протеолиза [5–8].

В популяции пациентов с ОА, который является основным показанием для эндопротезирования суставов нижних конечностей, достижение гликемического контроля представляет собой особенно сложную задачу из-за влияния основного заболевания (хроническая боль и стресс), невозможности выполнения необходимого объема физических нагрузок

вследствие ограничения подвижности и высокой степени коморбидности [2, 9]. Результаты нашего исследования согласуются с данными литературы, так как лишь 36,4% пациентов до проведения операции достигли гликемического контроля, а в послеоперационном периоде большинство участников сообщили об улучшении показателей гликемии согласно данным самостоятельного мониторинга. Однако эти данные необходимо интерпретировать с осторожностью в связи с невозможностью статистической обработки вследствие различных методик оценки уровня глюкозы в дооперационном периоде и после выписки из больницы, а также из-за отсутствия регистрации пациентами результатов оценки гликемии (только 5 человек вели дневники самоконтроля, остальные могли сообщить лишь приблизительные цифры). Кроме того, при опросе через 1 и 3 мес после операции практически все участники ответили, что еще не начали выполнять предоставленные им рекомендации относительно рациона питания и коррекции сахароснижающей терапии.

Вместе с тем когорта пациентов с ОА характеризуется длительным употреблением нестероидных противовоспалительных препаратов для уменьшения хронического болевого синдрома, что усугубляет функцию органов-мишеней СД и сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, а также независимо повышает риск сердечно-сосудистых осложнений [10–12]. В нашем исследовании все участники имели болевой синдром той или иной степени выраженности, и 454 из 502 пациентов принимали нестероидные противовоспалительные препараты. При оценке корреляций не обнаружено статистически значимой взаимосвязи между выраженностью боли и уровнем гликемии, однако данные аспекты необходимо учитывать при определении группы риска и тактики лечения этих пациентов.

Показано, что у пациентов с СД чаще встречается состояние гиперкоагуляции из-за нарушения регуляции экспрессии белков плазмы, связанных со свертыванием крови, под влиянием длительной гипергликемии. СД 2 характеризуется повышением риска тромбозов и сердечно-сосудистых заболеваний [6]. Таким образом, считается, что у пациентов с СД может увеличиваться риск тромбозов в послеоперационном периоде. Однако в недавно опубликованном систематическом обзоре [6] показано, что СД сам по себе не является фактором риска венозных тромбозов и инфаркта миокарда после хирургических вмешательств, и поэтому СД не следует считать приоритетным фактором при определении тромботического риска. Большое значение согласно исследованиям имеют возраст, курение, малоподвижный образ жизни и другие факторы, которые могут быть связаны с повышением риска венозных тромбозов [1, 9]. В нашем исследовании количество тромботических осложнений оказалось невелико (1,6%) и эти события не коррелировали с уровнем гликемии. При анализе случаев тромбоза обнаружено, что 6 из 8 пациентов уже имели в анамнезе тромботические эпизоды, 5 из 8 пациентов курили, 4 пациента не соблюдали рекомендованный режим активности и реабилитации, и все пациенты с тромбозами в послеоперационном периоде страдали ожирением.

Важно отметить, что у 8 пациентов в исследуемой популяции уровень гликемии, соответствующий СД, впервые обнаружен в рамках предоперационной подготовки, и впоследствии у них подтвержден СД 2. При расспросе эти участники указали, что либо никогда ранее не измеряли уровень глюкозы, либо такое обследование проводилось более 10 лет назад. Это может быть связано с недостаточными знаниями пациентов о необходимости скрининга и первичной профилактики, низкой комплаентности лече-

нию и плохим соблюдением назначенной схемы лечения, однако необходимы прицельные популяционные исследования для определения способов повышения информированности пациентов и оптимизации стратегий скрининга.

При анализе сахароснижающей терапии обращает на себя внимание, что 1/2 пациентов с СД получали монотерапию метформином, а большинство оставшихся пациентов также принимали метформин в комбинации с другими классами пероральных противодиабетических препаратов, при этом целевые значения гликемии на фоне терапии достигнуты лишь у 1/3 пациентов. Это может быть связано с несоблюдением диеты (согласно самооценке пациентов), невозможностью увеличения физической активности на фоне ОА, а также с недостаточной комплаентностью лечению, так как при опросах в течение 3 мес после операции практически все участники сообщили, что еще не начали выполнять предоставленные им рекомендации относительно рациона питания и коррекции сахароснижающей терапии. Однако, несмотря на отсутствие идеального контроля гликемии, ни у одного из пациентов в послеоперационном периоде не зарегистрировано случаев инфекционных и гнойно-воспалительных осложнений, которые чаще всего наблюдаются при плохом контроле СД [8, 13–15]. Это может быть связано с отсутствием эпизодов очень высокой гликемии, а также с тщательным соблюдением асептических и антисептических условий в периоперационном периоде.

Важно отметить, что уровень  $HbA_{1c}$  перед госпитализацией измерен всего у 26 из 99 пациентов с нарушениями углеводного обмена. Измерение уровня  $HbA_{1c}$  входит в рекомендации по периоперационному ведению взрослых пациентов с сопутствующим СД наряду с оценкой гликемического профиля [5], однако не является обязательным. Во многих исследованиях изучалась взаимосвязь  $HbA_{1c}$  с исходами хирургического вмешательства, и, по данным литературы, вопрос о том, связан ли повышенный уровень  $HbA_{1c}$  с ухудшением послеоперационных результатов, исходами или это просто маркер плохого контроля уровня глюкозы в периоперационном периоде, остается спорным [5, 6, 15–18]. Кроме того, нет данных, показывающих улучшение результатов в тех случаях, когда операцию откладывают для достижения лучшего контроля гликемии. Рекомендуется отложить плановую операцию при  $HbA_{1c}$  8,5% и выше [5, 6], но процедуры, которые носят неотложный или срочный характер, не следует откладывать для достижения целевого уровня  $HbA_{1c}$ ; вместо этого следует сосредоточить внимание на оптимизации периоперационного контроля уровня глюкозы. Тем не менее всем пациентам рекомендуется оценивать уровень  $HbA_{1c}$  до операции для оценки гликемического контроля и выявления недиагностированного СД. Целесообразны более крупные популяционные исследования для оценки необходимости включения  $HbA_{1c}$  в обязательный спектр предоперационного обследования.

Таким образом, некоторые аспекты лечения пациентов с нарушениями углеводного обмена и заболеваниями суставов, требующими эндопротезирования, изучены недостаточно хорошо и требуют особого внимания. Целесообразно оценивать уровень гликемии в пред- и послеоперационном периоде с соответствующей коррекцией сахароснижающей терапии при необходимости, а также повышать информированность пациентов и врачей первичного звена относительно необходимости мониторинга уровня глюкозы и  $HbA_{1c}$ , как и в отношении необходимых изменений уровня жизни.

Ограничения данного исследования включают относительно небольшой размер выборки, одноцентровый харак-

тер, а также дистанционный характер визитов в послеоперационном периоде и самостоятельную оценку пациентами уровня гликемии и степени соблюдения назначенной им терапии и рекомендаций. К достоинствам следует отнести сплошную выборку пациентов из различных регионов РФ, выбор в качестве центра университетской клиники, где проводится около 1 тыс. операций эндопротезирования в год, а также проспективный дизайн исследования.

## Заключение

В популяции пациентов, госпитализированных для выполнения планового эндопротезирования суставов нижних конечностей, обнаружена достаточно высокая частота нарушений метаболизма глюкозы, причем у некоторых пациентов СД впервые выявлен только во время предоперационного обследования. В качестве сахароснижающей терапии чаще всего используется метформин, как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими классами сахароснижающих препаратов, а целевые значения гликемии на фоне лечения достигнуты менее чем у 1/2 пациентов. Частота измерения уровня  $HbA_{1c}$  низкая, что требует дополнительного популяционного анализа с целью определения причин и оптимизации стратегии ведения пациентов.

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

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

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

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

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

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

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

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

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) (протокол ЛЭК №11-23 от 15.06.2023). 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 №11-23 from 15.06.2023). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

**Список сокращений**

АГ – артериальная гипертензия

ИМТ – индекс массы тела

НТГ – нарушение толерантности к глюкозе

ОА – остеоартрит

СД – сахарный диабет

СД 1 – сахарный диабет 1-го типа

СД 2 – сахарный диабет 2-го типа

ХБП – хроническая болезнь почек

HbA<sub>1c</sub> – гликированный гемоглобин**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Середина А.П., Кочиш А.А., Черный А.А., и др. Эпидемиология эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов и перипротезной инфекции в Российской Федерации. *Травматология и ортопедия России*. 2021;27(3):84-93 [Seredina AP, Kochish AA, Cherny AA, et al. Epidemiology of Hip And Knee Arthroplasty and Periprosthetic Joint Infection in Russian Federation. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2021;27(3):84-93 (in Russian)]. DOI:10.21823/2311-2905-2021-27-3-84-93
2. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. *Современная ревматология*. 2019;13(2):9-21 [Aleksееva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):9-21 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2019-2-9-21
3. Espindola R, Vella V, Benito N, et al. Preoperative and perioperative risk factors, and risk score development for prosthetic joint infection due to *Staphylococcus aureus*: a multinational matched case-control study. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(10):1359-66. DOI:10.1016/j.cmi.2022.05.010
4. Божкова С.А., Тихилов Р.М., Андрияшкин В.В., и др. Профилактика, диагностика и лечение тромбозомболических осложнений в травматологии и ортопедии: методические рекомендации. *Травматология и ортопедия России*. 2022;28(3):136-66 [Bozhkova SA, Tikhilov RM, Andriyashkin VV, et al. Prevention, Diagnosis and Treatment of Thromboembolic Complications in Traumatology and Orthopedics: Methodological Guidelines. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2022;28(3):136-66 (in Russian)]. DOI:10.17816/2311-2905-1993
5. Заболотских И.Б., Малышев Ю.П., Дунц П.В., и др. Периоперационное ведение взрослых пациентов с сопутствующим сахарным диабетом: методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» (второй пересмотр). *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2023;1:14-33 [Zabolotskikh IB, Malyshev YuP, Dunts PV, et al. Perioperative management of adult patients with concomitant diabetes mellitus: guidelines of the All-Russian public organization "Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists" (second revision). *Annals of Critical Care*. 2023;1:14-33 (in Russian)]. DOI:10.21320/1818-474X-2023-1-14-33
6. Zhang X, Hou A, Cao J, et al. Association of Diabetes Mellitus With Postoperative Complications and Mortality After Non-Cardiac Surgery: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:841256. DOI:10.3389/fendo.2022.841256
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. *Сахарный диабет*. 2020;23(2S):4-102 [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Diabetes mellitus type 2 in adults. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(2S):4-102 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12507
8. Gortler H, Rusyn J, Godbout C, et al. Diabetes and Healing Outcomes in Lower Extremity Fractures: A Systematic Review. *Injury*. 2018;49:177-83. DOI:10.1016/j.injury.2017.11.006
9. Fernandes GS, Valdes AM. Cardiovascular disease and osteoarthritis: common pathways and patient outcomes. *Eur J Clin Invest*. 2015;45(4):405-14. DOI:10.1111/eci.12413
10. Tsai HJ, Hsu YH, Huang YW, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of chronic kidney disease in people with Type 2 diabetes mellitus, a nationwide longitudinal cohort study. *Diabet Med*. 2015;32(3):382-90. DOI:10.1111/dme.12610
11. Reynolds CA, Minic Z. Chronic Pain-Associated Cardiovascular Disease: The Role of Sympathetic Nerve Activity. *Int J Mol Sci*. 2023;24(6):5378. DOI:10.3390/ijms24065378
12. Holt A, Strange JE, Nouhravesh N, et al. Heart Failure Following Anti-Inflammatory Medications in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(15):1459-70. DOI:10.1016/j.jacc.2023.02.027
13. Bolognesi MP, Marchant MH Jr, Viens NA, et al. The impact of diabetes on perioperative patient outcomes after total hip and total knee arthroplasty in the United States. *J Arthroplasty*. 2008;23(6 Suppl. 1):92-8. DOI:10.1016/j.arth.2008.05.012
14. Mills JL, Conte MS, Armstrong DG, et al. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: Risk Stratification Based on Wound, Ischemia, and Foot Infection (WIFI). *J Vasc Surg*. 2014;59:220-34.e1-2. DOI:10.1016/j.jvs.2013.08.003
15. Lenguerrand E, Whitehouse MR, Beswick AD, et al. Risk factors associated with revision for prosthetic joint infection after hip replacement: a prospective observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(9):1004-14. DOI:10.1016/S1473-3099(18)30345-1
16. Bardia A, Khabbaz K, Mueller A, et al. The Association Between Preoperative Hemoglobin A1C and Postoperative Glycemic Variability on 30-Day Major Adverse Outcomes Following Isolated Cardiac Valvular Surgery. *Anesth Analg*. 2017;124(1):16-22. DOI:10.1213/ANE.0000000000001715
17. van den Boom W, Schroeder RA, Manning MW, et al. Effect of A1C and Glucose on Postoperative Mortality in Noncardiac and Cardiac Surgeries. *Diabetes Care*. 2018;41(4):782-8. DOI:10.2337/dc17-2232
18. Godshaw BM, Ojard CA, Adams TM, et al. Preoperative Glycemic Control Predicts Perioperative Serum Glucose Levels in Patients Undergoing Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2018;33(7S):S76-80. DOI:10.1016/j.arth.2018.02.071

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.02.2024



OMNIDOCTOR.RU

# Хроническая болезнь почек и хроническая сердечная недостаточность: влияние на прогноз и выбор патогенетической терапии

Е.М. Межонов<sup>1,2</sup>, О.М. Рейтблат<sup>2</sup>, Ю.А. Вялкина<sup>1</sup>, А.А. Айрапетян<sup>3</sup>, Н.В. Лазарева<sup>3</sup>, Ф.Т. Агеев<sup>3</sup>, З.Н. Бланкова<sup>3</sup>, О.Н. Свирида<sup>3</sup>, Ю.Ш. Принтс<sup>2</sup>, И.В. Жиров<sup>3,4</sup>, С.Н. Терешенко<sup>3</sup>, С.А. Бойцов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №1», Тюмень, Россия;

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

<sup>4</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Оценить влияние снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на прогноз пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), провести анализ реальной клинической практики в отношении частоты назначения патогенетической терапии ХСН, достижения целевых дозировок в зависимости от градации СКФ у пациентов, состоящих в Регистре ХСН Тюменской области.

**Материалы и методы.** В анализ включены медицинские данные 4077 пациентов (1662 мужчины и 2415 женщин) с ХСН I–IV функционального класса NYHA, прошедших обследование и лечение в медицинских организациях Тюменской области за период с января 2020 по май 2023 г. Критерии включения в регистр: доказанная СН. Хроническая болезнь почек оценивалась по СКФ, рассчитанной по формуле СКД-EP1 (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Первичная конечная точка определена как смерть от всех причин.

**Результаты.** СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> зарегистрирована у 34,6% пациентов, чаще встречалась у женщин (40,2 и 26,6% соответственно;  $p < 0,001$ ). При разделении пациентов на фенотипы согласно фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) не обнаружено статистически значимых различий при распределении пациентов по СКФ. У пациентов с СН с низкой ФВ ЛЖ (СНнФВ) и СН с сохраненной ФВ ЛЖ (СНсФВ) СКФ <45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ассоциировалась с увеличением риска наступления конечной точки. Анализ назначенной патогенетической терапии показал, что у пациентов с СНнФВ частота назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ),  $\beta$ -адреноблокаторов и антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) уменьшалась ( $p = 0,023$ ,  $0,006$  и  $0,01$  соответственно), а ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитора – наоборот, увеличивалась со снижением СКФ ( $p = 0,026$ ). У пациентов с СНсФВ сохранялась подобная тенденция к уменьшению частоты назначения ИАПФ и АМКР со снижением СКФ ( $p < 0,001$ ), но она компенсировалась обратно пропорциональным увеличением частоты назначения блокаторов рецепторов ангиотензина ( $p < 0,001$ ). Ста процентов целевой дозировки достигают более 90% пациентов, принимающих АМКР, во всем диапазоне ФВ ЛЖ, в то время как для  $\beta$ -адреноблокаторов и ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитора/ИАПФ/блокаторов рецепторов ангиотензина процент пациентов, получающих полную терапевтическую дозировку препаратов, существенно ниже. При анализе целевых дозировок патогенетических препаратов градации достигнутых доз распределялись равномерно во всем диапазоне СКФ.

**Заключение.** СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> встречается у каждого 3-го пациента с ХСН во всем диапазоне ФВ ЛЖ. Снижение СКФ ухудшает прогноз пациентов как с СНнФВ, так и СНсФВ, прямо пропорционально увеличиваясь с утяжелением стадии хронической болезни почек. Включение пациентов в программу наблюдения в рамках службы ХСН позволяет существенно приблизить проводимое лечение к оптимальной медикаментозной терапии, в то же время требуются определенные усилия для преодоления сложностей с титрацией до целевых дозировок.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, регистр, прогноз, лечение

**Для цитирования:** Межонов Е.М., Рейтблат О.М., Вялкина Ю.А., Айрапетян А.А., Лазарева Н.В., Агеев Ф.Т., Бланкова З.Н., Свирида О.Н., Принтс Ю.Ш., Жиров И.В., Терешенко С.Н., Бойцов С.А. Хроническая болезнь почек и хроническая сердечная недостаточность: влияние на прогноз и выбор патогенетической терапии. Терапевтический архив. 2024;96(7):666–674. DOI: 10.26442/00403660.2024.07.202781 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Межонов Евгений Михайлович** – д-р мед. наук, проф. каф. кардиологии и кардиохирургии с курсом скорой помощи Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ», врач-кардиолог ГБУЗ ТО «ОКБ №1». E-mail: emmrus@mail.ru

**Рейтблат Олег Маркович** – канд. мед. наук, рук. Регионального сосудистого центра ГБУЗ ТО «ОКБ №1», главный внештатный специалист – кардиолог Минздрава России УФО

**Вялкина Юлия Александровна** – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии с курсом эндокринологии Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ»

**Айрапетян Анна Артуровна** – лаборант-исследователь лаб. мониторинга программ по снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

**Лазарева Наталия Витальевна** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. мониторинга программ по снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

**Агеев Фаиль Таипович** – д-р мед. наук, проф., рук. научно-диспансерного отд. ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

**Бланкова Зоя Николаевна** – канд. мед. наук, науч. сотр., врач-кардиолог ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

✉ **Evgeny M. Mezhonov.** E-mail emmrus@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6086-4578

**Oleg M. Reitblat.** ORCID: 0000-0002-9407-5497

**Yulia A. Vyalkina.** ORCID: 0000-0001-6470-5606

**Anna A. Airapetian.** ORCID: 0000-0002-7064-5328

**Natalia V. Lazareva.** ORCID: 0000-0002-3253-0669

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

**Zoya N. Blankova.** ORCID: 0000-0002-9858-6956

## Chronic kidney disease and chronic heart failure: impact on prognosis and choice of pathogenetic therapy

Evgeny M. Mezhonov<sup>1,2</sup>, Oleg M. Reitblat<sup>2</sup>, Yulia A. Vyalkina<sup>1</sup>, Anna A. Airapetian<sup>3</sup>, Natalia V. Lazareva<sup>3</sup>, Fail T. Ageev<sup>3</sup>, Zoya N. Blankova<sup>3</sup>, Olga N. Svirida<sup>3</sup>, Luliia Sh. Prints<sup>2</sup>, Igor V. Zhironov<sup>3,4</sup>, Sergey N. Tereshchenko<sup>3</sup>, Sergey A. Boytsov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia;

<sup>2</sup>Regional Clinical Hospital N<sup>o</sup>1, Tyumen, Russia;

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

<sup>4</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

### Abstract

**Aim.** To evaluate the impact of a decrease in glomerular filtration rate (GFR) on the prognosis of patients with chronic heart failure (CHF), to analyze real clinical practice regarding the frequency of prescribing pathogenetic therapy for CHF, achieving target dosages depending on the gradation of GFR in patients included in the CHF Register of the Tyumen region.

**Materials and methods.** The analysis included medical data of 4077 patients (1662 men and 2415 women) with NYHA class I–IV CHF who underwent examination and treatment in medical organizations of the Tyumen region for the period from January 2020 to May 2023. Criteria for inclusion in the register: proven heart failure. Chronic kidney disease (CKD) was assessed by GFR calculated using the CKD-EPI formula (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). The primary end point was defined as death from all causes.

**Results.** GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> was recorded in 34.6% of patients, more common in women (40.2 and 26.6%, respectively;  $p < 0.001$ ). When dividing patients into phenotypes according to LVEF, no statistically significant differences were found in the distribution of patients according to GFR. In patients with HFrEF and HFpEF GFR < 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> was associated with an increased risk of meeting the endpoint. Analysis of prescribed pathogenetic therapy showed that in patients with HFrEF, the frequency of prescription of ACE inhibitors,  $\beta$ -blockers and MRA decreased ( $p = 0.023$ ,  $0.006$  and  $0.01$ , respectively), and ARNI, on the contrary, increased with a decrease in GFR ( $p = 0.026$ ). In patients with HFpEF, a similar trend towards a decrease in the frequency of prescription of ACEIs and MCBs with a decrease in GFR ( $p < 0.001$ ) remained, but it was compensated by an inversely proportional increase in the frequency of prescription of ARBs ( $p < 0.001$ ). 100% of the target dosage is achieved in more than 90% of patients taking MRA across the entire LVEF range. While for  $\beta$ -blockers and ARNI/ACE/ARB the percentage of patients receiving the full therapeutic dosage of drugs is significantly lower. When analyzing target dosages of pathogenetic drugs, gradations of achieved doses were distributed evenly throughout the entire range of GFR.

**Conclusion.** GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> occurs in every 3 patients with CHF across the entire range of LVEF. A decrease in GFR worsens the prognosis of patients with both HFrEF and HFpEF, increasing in direct proportion with the severity of the stage of CKD. Inclusion of patients in the monitoring program within the framework of the CHF service allows the treatment to be significantly brought closer to optimal drug therapy, at the same time, certain efforts are required to overcome difficulties with titration to target dosages.

**Keywords:** heart failure, chronic kidney disease, register, prognosis, treatment

**For citation:** Mezhonov EM, Reitblat OM, Vyalkina YuA, Airapetian AA, Lazareva NV, Ageev FT, Blankova ZN, Svirida ON, Prints LuSh, Zhironov IV, Tereshchenko SN, Boytsov SA. Chronic kidney disease and chronic heart failure: impact on prognosis and choice of pathogenetic therapy. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(7):666–674. DOI: 10.26442/00403660.2024.07.202781

### Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой серьезную проблему современного здравоохранения, являясь потребителем значительных материальных ресурсов вследствие высокой частоты госпитализации и неблагоприятного прогноза. ХСН довольно часто сосуществует с рядом сопутствующих заболеваний, среди которых хроническая болезнь почек (ХБП) имеет особое значе-

ние [1]. Концепция кардиоренального синдрома позволяет объяснить эти тесные взаимосвязи посредством сложных двунаправленных и взаимозависимых кардиоренальных и ренокардиальных отношений. С патофизиологической точки зрения кардиальные и почечные заболевания имеют ряд общих механизмов, включая воспалительный и иммуноопосредованный, нейрогуморальные реакции, метаболические изменения, в том числе костные и минеральные нарушения,

### Информация об авторах / Information about the authors

**Свирида Ольга Николаевна** – канд. мед. наук, мл. науч. сотр., врач-кардиолог ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

**Olga N. Svirida.** ORCID: 0000-0003-1317-036X

**Принтс Юлия Шамильевна** – зав. кардиологическим отд-нием N<sup>o</sup>1 ГБУЗ ТО «ОКБ N<sup>o</sup>1», гл. внештатный специалист – кардиолог Департамента здравоохранения Тюменской области

**Luliia Sh. Prints.** ORCID: 0000-0001-8331-6307

**Жиров Игорь Витальевич** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова», проф. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

**Igor V. Zhironov.** ORCID: 0000-0002-4066-2661

**Терешенко Сергей Николаевич** – д-р мед. наук, проф., рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

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

**Бойцов Сергей Анатольевич** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова», гл. внештатный специалист – кардиолог Минздрава России Центрального, Уральского, Сибирского и Дальневосточного федеральных округов

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

измененную гемодинамику и кислотно-щелочной баланс, а также развитие анемии [1]. Учитывая патогенетические взаимодействия, наличие ХСН увеличивает вероятность ХБП и наоборот [2]. Согласно данным исследований до 30–50% пациентов с ХСН имеют снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [3]. Со снижением СКФ прогрессивно ухудшается прогноз пациентов с ХСН [4, 5]. Результаты последних клинических исследований ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-типа (иНГЛТ-2) и ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитора (АРНИ) наравне с улучшением прогноза у пациентов с ХСН показали и нефропротективный эффект у пациентов с ХБП [6–8], открывая широкие терапевтические возможности у коморбидных пациентов, сочетающих ХСН и ХБП. Наличие ХБП, особенно при далеко зашедших стадиях, зачастую сопряжено с определенными сложностями в лечении таких пациентов в реальной клинической практике, влияя на решение о начале терапии, повышении дозировок препаратов или прекращении возможной жизненно важной терапии из-за потенциальных рисков гиперкалиемии и ухудшения функции почек у пациентов с ХСН [9, 10].

**Цель исследования** – оценить влияние снижения СКФ на прогноз пациентов с ХСН, а также провести анализ реальной клинической практики в отношении частоты назначения патогенетической терапии ХСН, достижения целевых дозировок препаратов в зависимости от градации СКФ у пациентов, состоящих в Регистре ХСН Тюменской области.

### Материалы и методы

В анализ включены медицинские данные 4077 пациентов с ХСН I–IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской Ассоциации Сердца (NYHA), прошедших обследование и лечение в медицинских организациях (МО) Тюменской области за период с января 2020 по май 2023 г., с известными значениями СКФ. В формировании базы данных регистра ХСН приняли участие 14 поликлиник с прикрепленным населением, 1 консультативная поликлиника ГБУЗ ТО «ОКБ №1» и 6 стационаров Тюменской области, из них 5 стационаров имеют кабинеты ХСН.

Сбор медицинских данных больных осуществлялся врачами по месту жительства/месту обращения за медицинской помощью или по месту госпитализации с внесением данных в базу регистра ХСН, представляющего собой компьютерную программу с удаленным доступом, позволяющим в режиме онлайн осуществлять сбор медицинских данных из указанных МО. Централизованная электронная медицинская карта обеспечивает в бесшовном формате обмен данными между МО. Наполнение регистра ХСН построено таким образом, чтобы автоматически получать в центральный регистр максимальный объем информации из проведенных лабораторных, функциональных и инструментальных методов диагностики, динамику клинического состояния и назначенной патогенетической терапии во время визитов в центры ХСН.

Критерии включения в регистр: доказанная сердечная недостаточность (СН). Критерии исключения из регистра: возраст младше 18 лет, заключенные, смерть пациента, переезд в другой регион РФ, отказ от наблюдения. Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие на включение в регистр ХСН.

Оценка систолической функции левого желудочка (ЛЖ) оценивалась согласно рекомендациям:

- 1) фракция выброса (ФВ) ЛЖ ≥ 50% соответствует сохраненной систолической функции ЛЖ (СН с сохраненной ФВ ЛЖ – СНсФВ);

**Таблица 1. Целевые дозы препаратов**

**Table 1. Target doses of drugs**

Препарат	Целевая доза препарата, мг/сут
	<i>ИАПФ</i>
Лизиноприл	40
Периндоприл	10
Эналаприл	20
Зофеноприл	30
Рамиприл	10
	<i>БРА</i>
Валсартан	320
Кандесартан	32
Лозартан	150
Телмисартан	80
Азилсартан	80
Олмесартан	20
Ирбесартан	300
	<i>АРНИ</i>
Валсартан/сакубитрил	400 (205,6/194,4)
	<i>β-АБ</i>
Бисопролол	10
Карведилол	50
Метопролол	200
Небиволол	10
	<i>АМКР</i>
Эплеренон	50
Спиринолактон	25

2) ФВ ЛЖ ≤ 40% соответствует сниженной систолической функции (СН с низкой ФВ ЛЖ – СНнФВ);

3) ФВ ЛЖ 41–49% соответствует умеренно сниженной ФВ ЛЖ (СНумФВ) [11].

Критерии диагностики артериальной гипертензии (АГ) соответствовали рекомендациям по АГ (артериальное давление ≥ 140/90 мм рт. ст.) [12]. Сердечно-сосудистые заболевания определялись по кодам Международной классификации болезней 10-го пересмотра: ишемическая болезнь сердца – ИБС (I20-25), СН (I50), фибрилляция/трепетание предсердий (I48), сахарный диабет – СД (E10-11). Перенесенный инфаркт миокарда оценивался по ЭКГ-критериям (Q-ИМ). Из медицинских данных больных с ХСН учитывался диагноз «постинфарктный кардиосклероз» – ПИКС (I24.1). ХБП оценивалась по СКФ, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) на основании содержания креатинина в плазме крови [13].

Также учитывались следующие критерии: принимаемая медикаментозная терапия, анамнез курения, наличие сопутствующих заболеваний: СД, хроническая обструктивная болезнь легких, ХБП, АГ, ИБС, клиника стенокардии, ПИКС, фибрилляция предсердий/трепетание предсердий, фибрилляция желудочков/желудочковая тахикардия.

Первичная конечная точка определена как смерть от всех причин. Процент дозы препаратов (<50%, 50–<100%, 100%) рассчитывался исходя из последнего назначения от целевой дозировки (табл. 1).

**Таблица 2. Исходные демографические и клинические характеристики всех исследуемых пациентов**  
**Table 2. Baseline demographic and clinical characteristics of all study patients**

Показатель	Все (n=4077)	СКФ $\geq$ 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (n=2665)	СКФ<60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (n=1412)	p
Возраст, лет	69,9 $\pm$ 9,66	67,6 $\pm$ 9,2	74,0 $\pm$ 9,1	<0,001
Мужской пол, %	40,8	45,8	31,3	<0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,4 $\pm$ 6,66	31,4 $\pm$ 6,78	31,5 $\pm$ 6,44	0,581
ФВ ЛЖ, %	56 $\pm$ 9,3	57 $\pm$ 9,2	56 $\pm$ 9,4	0,031
СДЛА, мм рт. ст.	25 (19; 34)	24 (17; 32)	28 (22; 38)	<0,001
Гемоглобин, г/л	135 $\pm$ 17,5	137 $\pm$ 16,6	130 $\pm$ 18,6	<0,001
ТТГ, мЕд/л	2,11 (1,4; 3,18)	2,0 (1,3; 2,97)	2,3 (1,5; 3,59)	<0,001
NT-proBNP, пг/мл	378 (196; 759)	314 (178; 632)	513 (266; 1036)	<0,001
ТШХ, м	323 $\pm$ 108,4	333 $\pm$ 108,4	298 $\pm$ 104,4	<0,001
ШОКС, баллы	3 (2; 4)	3 (2; 4)	3 (2; 5)	<0,001
Ферритин, мг/л	71,4 (33,8; 135,8)	70,8 (34,45; 132,15)	74,9 (31,8; 148,9)	0,401
Глюкоза, ммоль/л	6,4 $\pm$ 2,48	6,3 $\pm$ 2,51	6,6 $\pm$ 2,41	0,011
СД, %	31,8	30,1	35,0	0,001
ХОБЛ, %	10,9	11,9	9,1	0,007
АГ, %	90,3	90,2	90,7	0,656
ИБС, %	61,1	57,9	67,1	<0,001
ПИКС, %	23,2	22,8	24,0	0,391
Фибрилляция/трепетание предсердий, %	36,4	32,4	44,1	<0,001
Желудочковая тахикардия, %	2,9	2,6	3,4	0,141
Анемия, %	21,1	17,4	29,0	<0,001
Курение, %	22,5	22,9	21,6	0,344
Приверженность терапии, %	68,0	67,2	69,5	0,148

*Примечание.* СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ТТГ – тиреотропный гормон, ТШХ – тест 6-минутной ходьбы, ШОКС – шкала оценки клинического состояния, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Статистический анализ данных осуществлялся с помощью пакета прикладных программ Excel 2010 г. и статистических программ SPSS Statistics 26.0 (IBM, США). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (*M*) и стандартных отклонений (*SD*), границ 95% доверительного интервала (*ДИ*). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (*Me*) и нижнего и верхнего квартилей (*Q1–Q3*). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Использовались следующие методы статистического анализа: *t*-критерий Стьюдента,  $\chi^2$  Пирсона, точный критерий Фишера, *post-hoc* анализ с помощью  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Бенджамини–Хохберга, однофакторный дисперсионный анализ (*ANOVA*). Для проведения анализа выживаемости использованы оценки Каплана–Мейера и графики функции выживаемости. Также выполнялся анализ выживаемости пациентов по методу регрессии Кокса, подразумевающему прогнозирование риска наступления события для рассматриваемого объекта и оценку влияния заранее определенных независимых переменных (предикторов) на этот риск. Риск рассматривается как функция, зависящая от времени. Базовые предположения, лежащие в основе метода, состоят в том, что все объясняющие переменные независимы, линейно влияют на риск наступления события,

а также что риски наступления события для любых двух объектов в любой отрезок времени пропорциональны. Для всех проведенных анализов различия считали достоверными при двустороннем уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты

Исходные демографические и клинические характеристики всех исследуемых пациентов представлены в **табл. 2**. Мы включили в исследование 4077 человек (1662 мужчины и 2415 женщин), из которых 34,6% имели СКФ<60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Средний возраст составил 69,9 $\pm$ 9,66 года, 25,2% пациентов старше 75 лет ( $n=1026$ ). Средний индекс массы тела (*ИМТ*) составил 31,4 $\pm$ 6,66 кг/м<sup>2</sup>, при этом 54,3% пациентов классифицировали как страдающих ожирением (*ИМТ* $\geq$ 30 кг/м<sup>2</sup>) [14]. СКФ<60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> чаще встречалась у женщин (40,2 и 26,6% соответственно;  $p < 0,001$ ).

Пациенты с СКФ<60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> чаще имели в анамнезе СД, ИБС и фибрилляцию предсердий, а также являлись более старшими по возрасту и демонстрировали более высокие значения *N*-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (*NT-proBNP*) при меньшей дистанции в тесте 6-минутной ходьбы.

Данные о ФВ ЛЖ известны у 3640 пациентов, при разделении пациентов на фенотипы согласно ФВ ЛЖ не обнаружено статистически значимых различий при распределении пациентов по СКФ (**табл. 3**).

Таблица 3. Распределение пациентов в регистре по СКФ (СКД-EPI) в зависимости от фенотипа ХСН

Table 3. Distribution of patients in the registry according to glomerular filtration rate – GFR (CKD-EPI) depending on the phenotype of chronic heart failure (CHF)

Градации СКФ, %	Все (n=3640)	СНнФВ (n=258)	СНумФВ (n=531)	СНсФВ (n=2851)	p
≥90 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	13,6	15,5	14,9	13,2	0,213
60–89 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	52,3	48,1	47,6	53,5	
45–59 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	22,1	21,3	24,3	21,8	
30–44 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	9,8	13,6	10,9	9,3	
15–29 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	1,6	1,2	1,9	1,6	
<15 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	0,5	0,4	0,4	0,6	

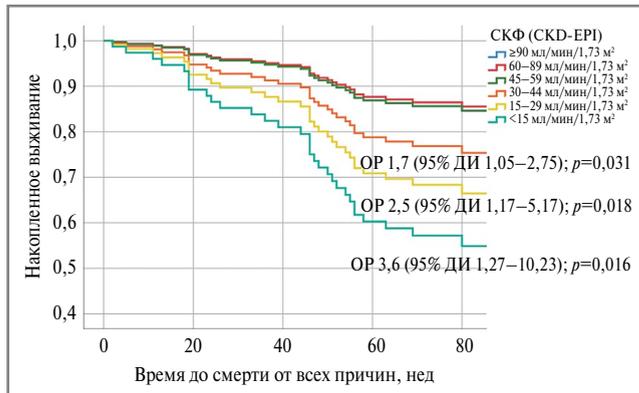


Рис. 1. График функции выживания для смерти от всех причин у пациентов с СНнФВ в зависимости от СКФ (СКД-EPI).

Fig. 1. Plot of survival function for all-cause death in patients with HFrEF as a function of eGFR (CKD-EPI).

За время наблюдения (медиана составила 12 мес) зарегистрировано наступление 228 конечных точек, в том числе среди пациентов с СНнФВ – 32 (12,4%) случая, среди пациентов с СНумФВ – 54 (10,2%) случая, среди СНсФВ – 142 (5,0%) случая. У пациентов с СНнФВ и СНсФВ СКФ <45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ассоциировалась с увеличением риска наступления конечной точки, возрастающей со снижением СКФ (рис. 1, 2), для пациентов с СНумФВ такой закономерности не отмечено (p=0,890). Проведенный с помощью метода Каплана–Мейера анализ показал, что среднее время наступления конечной точки у пациентов с СНнФВ и СКФ 15–29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> составило 44±15,1 нед (95% ДИ 14,4–73,6 нед), СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – 81±2,6 нед (95% ДИ 76–86 нед), СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – 86±2,9 нед (95% ДИ 80–92 нед), СКФ 60–89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – 93±2,5 нед (95% ДИ 88–98 нед), СКФ ≥90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – 117±27 нед (95% ДИ 64–170 нед); p=0,002. Подобная закономерность сокращения срока наступления конечной точки с уменьшением СКФ оказалась характерна и для пациентов с СНсФВ, особенною пациентов с СНсФВ являлись более поздние сроки наступления смерти от всех причин при СКФ ≤30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>: СКФ <15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – 76±4,7 нед (95% ДИ 67–85 нед), СКФ 15–29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – 87±3,0 нед (95% ДИ 80,7–92,5 нед), СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – 85±1,5 нед (95% ДИ 82–88 нед), СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – 102±0,8 нед (95% ДИ 100–104 нед), СКФ 60–89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – 95±0,5 нед (95% ДИ 94–96 нед), СКФ ≥90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – 111±1,7 нед (95% ДИ 107,7–114,5 нед); p<0,001.

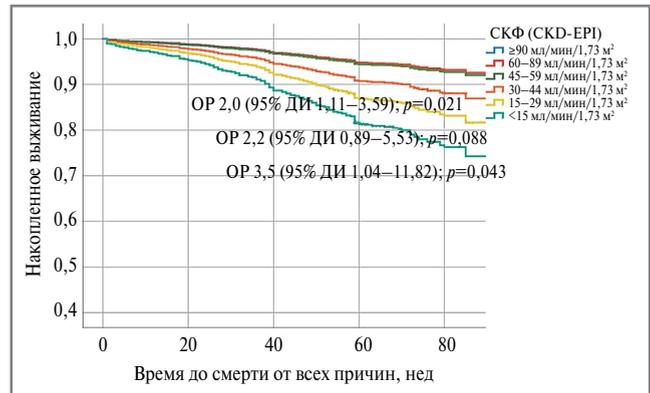


Рис. 2. График функции выживания для смерти от всех причин у пациентов с СНсФВ в зависимости от СКФ (СКД-EPI).

Fig. 2. Survival function plot for all-cause death in patients with HFpEF as a function of eGFR (CKD-EPI).

Анализ назначенной патогенетической терапии показал, что у пациентов с СНнФВ частота назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), β-АБ и антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) уменьшалась, а АРНИ, наоборот, увеличивалась со снижением СКФ (табл. 4). В случае пациентов с СНумФВ подобная закономерность прослеживалась только для АМКР (табл. 5). У пациентов с СНсФВ сохранялась подобная пациентам с СНнФВ тенденция к уменьшению частоты назначения ИАПФ и АМКР со снижением СКФ, но она компенсировалась обратно пропорциональным увеличением частоты назначения блокаторов рецепторов ангиотензина – БРА (табл. 6).

Частота достижения целевой дозировки групп препаратов в зависимости от фенотипа ХСН представлена в табл. 7. Ста процентов целевой дозировки достигают более 90% пациентов, принимающих АМКР, во всем диапазоне ФВ ЛЖ, в то время как для β-АБ и АРНИ/ИАПФ/БРА процент пациентов, получающих полную терапевтическую дозировку препаратов, существенно ниже. Различий в частоте достижения целевой дозировки для β-АБ между различными фенотипами ХСН не выявлено. Для АРНИ/ИАПФ/БРА частота достижения дозы 50–<100% и 100% статистически значимо выше среди пациентов с СНсФВ, чем СНумФВ (p=0,005 и 0,027 соответственно) и СНнФВ (p=0,005 и <0,001 соответственно). При анализе целевых дозировок патогенетических препаратов градации достигнутых доз распределялись равномерно во всем диапазоне СКФ (рис. 3), таким образом, не получено статистически значимых различий в достигнутых дозах в зависимости от СКФ.

**Таблица 4. Патогенетическая терапия в зависимости от СКФ (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) у пациентов с СНФВ**  
**Table 4. Pathogenetic therapy depending on GFR in patients with HFrEF**

Группа препаратов, %	Все (n=258)	≥90 (n=40)	60–89 (n=124)	45–59 (n=55)	30–44 (n=35)	15–29 (n=3)	<15 (n=1)	p
ИАПФ	26,4	37,5	30,6	23,6	5,7	0	0	0,023
БРА	14,0	12,5	11,3	23,6	11,4	0	0	0,313
АРНИ	55,0	45,0	53,2	50,9	77,1	100	0	0,026
ИАПФ/БРА/АРНИ	95,3	95,0	95,2	98,2	94,3	100	0	0,001
β-АБ	90,7	85,0	93,5	98,2	77,1	66,7	100	0,006
АМКР	89,5	87,5	94,4	85,5	85,7	66,7	0	0,010
иНГЛТ-2	65,1	62,5	67,7	60,0	65,7	100	0	0,465
Квадритерапия с ИАПФ/БРА/АРНИ	57,0	52,5	60,5	56,4	51,4	66,7	0	0,725
Квадритерапия с АРНИ	38,4	25,0	40,3	38,2	45,7	66,7	0	0,341

**Таблица 5. Патогенетическая терапия в зависимости от СКФ (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) у пациентов с СНумФВ**  
**Table 5. Pathogenetic therapy depending on GFR in patients with HFmrEF**

Группа препаратов, %	Все (n=531)	≥90 (n=79)	60–89 (n=253)	45–59 (n=129)	30–44 (n=58)	15–29 (n=10)	<15 (n=2)	p
ИАПФ	41,6	51,9	41,9	41,9	29,3	30,0	0	0,107
БРА	27,3	22,8	24,1	31,8	32,8	40,0	100	0,069
АРНИ	26,0	20,3	26,5	23,3	37,9	30,0	0	0,223
ИАПФ/БРА/АРНИ	94,9	94,9	92,5	96,9	100	100	100	0,163
β-АБ	86,8	94,9	82,6	87,6	93,1	80,0	100	0,047
АМКР	83,6	79,7	82,2	89,1	87,9	70,0	0	0,006
иНГЛТ-2	37,9	48,1	37,5	32,6	36,2	50,0	0	0,222
Квадритерапия с ИАПФ/БРА/АРНИ	31,3	44,3	29,2	27,1	32,8	30,0	0	0,120
Квадритерапия с АРНИ	13,7	19,0	12,6	13,2	15,5	0	0	0,523

**Таблица 6. Патогенетическая терапия в зависимости от СКФ (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) у пациентов с СНсФВ**  
**Table 6. Pathogenetic therapy depending on GFR in patients with HFpEF**

Группа препаратов, %	Все (n=2851)	≥90 (n=376)	60–89 (n=1525)	45–59 (n=622)	30–44 (n=264)	15–29 (n=47)	<15 (n=17)	p
ИАПФ	41,6	49,2	43,6	37,6	35,2	19,1	0	<0,001
БРА	51,2	43,6	50,2	55,3	54,2	70,2	70,6	<0,001
АРНИ	3,6	3,2	2,8	3,7	7,2	8,5	5,9	0,006
ИАПФ/БРА/АРНИ	96,4	96,0	96,6	96,6	96,6	97,9	76,5	0,001
β-АБ	83,8	83,5	83,6	83,9	85,6	89,4	58,8	0,088
АМКР	62,0	58,8	59,6	69,8	68,9	44,7	11,8	<0,001
иНГЛТ-2	12,6	12,2	11,0	15,4	16,3	8,5	5,9	0,026
Квадритерапия с ИАПФ/БРА/АРНИ	8,8	8,8	7,5	11,9	10,2	4,3	0	0,014
Квадритерапия с АРНИ	1,9	2,1	1,6	1,8	3,4	0	0	0,384

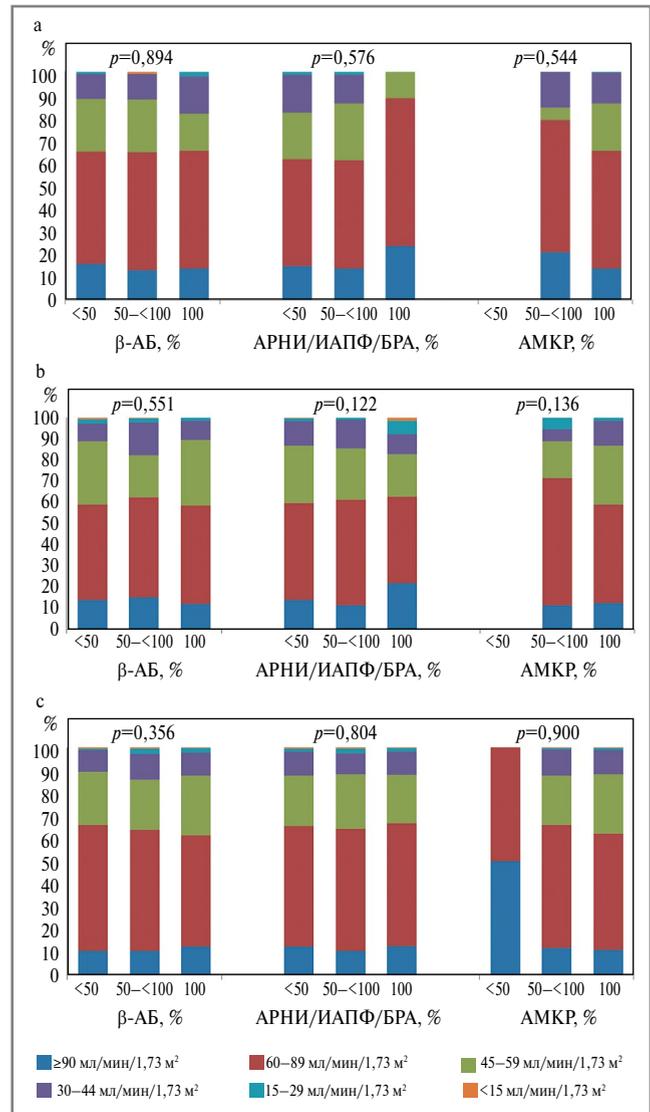
**Таблица 7. Достижение целевых доз патогенетической терапии в зависимости от фенотипа ХСН****Table 7. Achievement of target doses of pathogenetic therapy depending on the phenotype of CHF**

	СНнФВ (n=258)	СНумФВ (n=531)	СНсФВ (n=2851)	p
АРНИ/ИАПФ/БРА				
<50%	61,6	51,5	39,9	<0,001
50–<100%	31,0	34,3	41,6	
100%	7,3	14,2	18,5	
$\beta$ -АБ				
<50%	38,4	35,8	37,9	0,387
50–<100%	41,7	47,9	46,6	
100%	19,9	16,3	15,4	
АМКР				
<50%	0	0	0,1	0,663
50–<100%	9,2	9,0	7,3	
100%	90,8	91,0	92,5	

## Обсуждение

В популяционном исследовании ЭПОХА-ХСН в 2014 г. средний возраст больных составил 69,9±12,2 года [15]. Хотя доля пациентов пожилого возраста с ХСН увеличивается с течением времени, средний возраст пациентов в нашем исследовании сопоставим с таковым в исследовании ЭПОХА-ХСН, что позволяет предположить, что возраст не является ключевым фактором увеличения бремени. В ЭПОХА-ХСН отсутствуют данные о частоте ХБП, что можно отнести к ограничениям этого исследования. В силу существующих кардиоренальных взаимоотношений распространенность ХБП при ХСН выше, чем в общей популяции. Результаты эпидемиологических исследований в РФ показали, что у лиц трудоспособного возраста ХБП отмечается в 16% случаев [16]. Согласно данным С. Lawson и соавт. частота ХБП в изучаемой популяции больных ХСН составила 43%, при этом при разделении по гендерному признаку чаще встречалась среди женщин, чем мужчин (48% против 38%) [17]. По данным промежуточного анализа исследования ПРИОРИТЕТ-ХСН ХБП встречалась у 43,2% всех пациентов, при разделении на группы с СНнФВ, СНумФВ и СНсФВ частота составила 37,8, 43,6 и 50,4% соответственно [18]. В литературе имеются ограниченные сведения о более высокой распространенности ХБП среди пациентов с СНсФВ в сравнении с СНнФВ [19]. Распространенность почечной дисфункции, определенной как снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, в нашем исследовании составила 34,6% и статистически значимо не различалась у пациентов с СНнФВ, СНумФВ и СНсФВ ( $p=0,130$ ), а также чаще встречалась среди женщин (40,2% против 26,6%;  $p<0,001$ ).

В исследовании I. Löfman и соавт. у пациентов с ХСН наблюдался рост смертности при снижении СКФ независимо от возраста, наличия СД или его отсутствия, класса по NYHA и уровня гемоглобина: СКФ 60–89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – отношение рисков – ОР 0,86 (0,79–0,95), СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – 1,13 (1,03–1,24), СКФ 15–29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – 1,85 (1,67–2,07), СКФ <15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – 2,96 (2,53–3,47) по сравнению с СКФ ≥90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [20]. По нашим данным при



**Рис. 3. Достижение целевых доз патогенетической терапии в зависимости от фенотипа ХСН и СКФ (а – СНнФВ; б – СНумФВ; в – СНсФВ).**

**Fig. 3. Achievement of target doses of pathogenetic therapy depending on the phenotype of CHF and GFR (a – HFnEF; b – HFmrEF; c – HFpEF).**

СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, СКФ 15–29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и СКФ <15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> риск смерти от всех причин возрастал в 2, 2,5 и 4 раза соответственно, данная закономерность оказалась характерна как для пациентов с СНнФВ, так и СНсФВ.

Терапия блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы является стандартной при ХСН, но в реальной клинической практике беспокойство по поводу гиперкалиемии или ухудшения функции почек приводит к недостаточному их использованию или назначению неоптимальных доз [16].  $\beta$ -АБ улучшают результаты лечения пациентов с СНнФВ на всех стадиях ХБП, включая пациентов, находящихся на диализе [9]. Применение иНГЛТ-2 в свою очередь позволяет не только улучшить прогноз пациентов с ХСН, но и замедлить снижение СКФ [21]. Одной из слабых сторон реальной клинической практики является применение низких доз препаратов, что связано

не только с проблемами приверженности пациентов терапии ХСН, но и с низкой активностью врачей реальной клинической практики [22], особенно в тех случаях, когда требуется ступенчатая титрация дозировок лекарственных препаратов.

В регистре СНАМР-НФ среди пациентов с СНнФВ 27, 33 и 67% не назначались ИАПФ/БРА/АРНИ,  $\beta$ -АБ и АМКР соответственно. При назначении этих групп препаратов немногие пациенты получали целевые дозы ИАПФ/БРА (17%), АРНИ (14%) и  $\beta$ -АБ (28%), тогда как большинство (77%) пациентов получали целевые дозы АМКР [23]. Согласно данным исследования QUALIFY доля пациентов с ХСН, принимавших целевую дозу и  $\geq 50\%$  целевой дозы, оказалась также невысокой: 27,9 и 63,3% для ИАПФ, 14,8 и 51,8% – для  $\beta$ -АБ, 6,9 и 39,5% – для БРА соответственно [24]. По данным И.В. Фомина и соавт. из всех пациентов с ХСН, принимающих блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и  $\beta$ -АБ, только у 30,2 и 19,7% соответственно доза лекарственных средств оказалась выше 50% порога рекомендованных доз [25]. Согласно результатам нашего исследования частота назначения патогенетических препаратов среди пациентов с СНнФВ и СНумФВ оказалась существенно выше и составила для ИАПФ/БРА/АРНИ 95,3 и 94,9%,  $\beta$ -АБ – 90,7 и 86,8%, АМКР – 89,5 и 83,6%, иНГЛТ-2 – 65,1 и 37,9% соответственно. Частота использования ИАПФ являлась обратно пропорциональной снижению СКФ во всем диапазоне ФВ ЛЖ, тогда как БРА чаще назначались пациентам со сниженной СКФ среди пациентов с СНумФВ и СНсФВ, а АРНИ – пациентам СНнФВ. Доля пациентов, принимавших целевую дозу, в нашем исследовании существенно не увеличилась, повторяя таковую в других исследованиях. При разделении пациентов на подгруппы в зависимости от расчетной СКФ нами не получено статистически значимых различий в достижении целевых дозировок патогенетических препаратов во всем диапазоне ФВ ЛЖ. Частота назначения иНГЛТ-2 среди пациентов с СНнФВ в нашем исследовании достаточно высокая, но тем не менее остается потенциал для дальнейшего увеличения, в том числе и во всем диапазоне ФВ ЛЖ, особенно применительно к пациентам с ХБП.

### Ограничения исследования

К ограничению исследования можно отнести неравномерное распределение пациентов в группы СНнФВ, СНумФВ и СНсФВ со значительно большим числом пациентов в группе СНсФВ, а также небольшое число па-

циентов с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в группах СНнФВ и СНумФВ.

### Заключение

СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> встречается у каждого 3-го пациента с ХСН во всем диапазоне ФВ ЛЖ. Снижение СКФ ухудшает прогноз пациентов как с СНнФВ, так и СНсФВ, прямо пропорционально увеличиваясь с утяжелением стадии ХБП. Включение пациентов в программу наблюдения в рамках службы ХСН позволяет существенно приблизить проводимое лечение к оптимальным рекомендациям по лечению ХСН, в то же время требуются определенные усилия для преодоления сложностей с титрацией до целевых дозировок.

**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.

**Источник финансирования.** Исследование проведено при поддержке Департамента здравоохранения Тюменской области, ГБУЗ ТО «ОКБ №1», ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ».

**Funding source.** The study was conducted with the support of the Department of Health of the Tyumen Region, the Regional Clinical Hospital №1, and the Tyumen State Medical University.

### Список сокращений

$\beta$ -АБ –  $\beta$ -адреноблокаторы  
АГ – артериальная гипертензия  
АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов  
АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор  
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина  
ДИ – доверительный интервал  
ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИМТ – индекс массы тела  
иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа  
ЛЖ – левый желудочек  
МО – медицинская организация  
ОР – отношение рисков

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз  
СД – сахарный диабет  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
СН – сердечная недостаточность  
СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка  
СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка  
СНумФВ – сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка  
ФВ – фракция выброса  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Scheffold JC, Filippatos G, Hasenfuss G, et al. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(10):610-23. DOI:10.1038/nrneph.2016.113
- Nicolas J, Claessen B, Mehran R. Implications of Kidney Disease in the Cardiac Patient. *Int Cardiol Clin.* 2020;9(3):265-78. DOI:10.1016/j.iccl.2020.03.002
- Ruocco G, Palazzuoli A, ter Maaten JM. The role of the kidney in acute and chronic heart failure. *Heart Fail Rev.* 2020;25(1):107-18. DOI:10.1007/s10741-019-09870-6
- Beldhuis IE, Lam CSP, Testani JM, et al. Evidence-Based Medical Therapy in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Chronic Kidney Disease. *Circulation.* 2022;145(9):693-712. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.052792
- Li X, Lindholm B. Cardiovascular Risk Prediction in Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol.* 2022;53(10):730-9. DOI:10.1159/000528560
- Pontremoli R, Borghi C, Perrone Filardi P. Renal protection in chronic heart failure: focus on sacubitril/valsartan. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2021;7(5):445-52. DOI:10.1093/ehjcvp/pvab030
- Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(1):22-31. DOI:10.1016/S2213-8587(20)30369-7
- The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New Engl J Med.* 2023;388(2):117-27. DOI:10.1056/NEJMoa2204233
- Banerjee D, Rosano G, Herzog CA. Management of heart failure patient with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16(7):1131-9. DOI:10.2215/CJN.14180920
- Wetmore JB, Yan H, Horne L, et al. Risk of hyperkalemia from renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and factors associated with treatment discontinuities in a real-world population. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(5):826-39. DOI:10.1093/ndt/gfz263
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726. DOI:10.1093/eurheartj/ehab368
- Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3786 [Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3786
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12. DOI:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
- Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., и др. Ожирение. Клинические рекомендации. *Consilium Medicum.* 2021;23(4):311-25 [Dedov II, Mokrysheva NG, Mel'nichenko GA, et al. Obesity. Clinical guidelines. *Consilium Medicum.* 2021;23(4):311-25 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2021.4.200832
- Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал.* 2016;(8):7-13 [Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology.* 2016;(8):7-13 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
- Хадзегова А.Б. Функция почек при сердечной недостаточности – предиктор выбора блокаторов РААС. *PMЖ. Медицинское обозрение.* 2023;7(1):30-5 [Khadzegova AB. Renal function in patients with heart failure – a predictor for selecting RAAS inhibitors. *Russian Medical Inquiry.* 2023;7(1):30-5 (in Russian)]. DOI:10.32364/2587-6821-2023-7-1-30-5
- Lawson CA, Zaccardi F, Squire I, et al. Risk Factors for Heart Failure: 20-Year Population-Based Trends by Sex, Socioeconomic Status, and Ethnicity. *Circ Heart Fail.* 2020;13(2):e006472. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006472
- Шляхто Е.В., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., и др. Результаты промежуточного анализа проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации «ПРИОРИТЕТ-ХСН»: исходные характеристики и лечение первых включенных пациентов. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(10):5593 [Shlyakhto EV, Belenkov YuN, Boytsov SA, et al. Interim analysis of a prospective observational multicenter registry study of patients with chronic heart failure in the Russian Federation “PRIORITET-CHF”: initial characteristics and treatment of the first included patients. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(10):5593 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5593
- Khan MS, Samman Tahhan A, Vaduganathan M, et al. Trends in prevalence of comorbidities in heart failure clinical trials. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(6):1032-42. DOI:10.1002/ejhf.1818
- Löfman I, Szummer K, Hagerman I, et al. Prevalence and prognostic impact of kidney disease on heart failure patients. *Open Heart.* 2016;3(1):e000324. DOI:10.1136/openhrt-2015-000324
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *New Engl J Med.* 2020;383(15):1413-24. DOI:10.1056/NEJMoa2022190
- Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология.* 2021;61(4):4-14 [Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya.* 2021;61(4):4-14 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2021.4.n1628
- Greene SJ, Butler J, Albert NM, et al. Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(4):351-66. DOI:10.1016/j.jacc.2018.04.070
- Komajda M, Anker SD, Cowie MR, et al. Physicians' adherence to guideline-recommended medications in heart failure with reduced ejection fraction: data from the QUALIFY global survey. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(5):514-22. DOI:10.1002/ejhf.510
- Фомин И.В., Поляков Д.С., Вайсберг А.Р. 25 лет реальной клинической практики в лечении хронической сердечной недостаточности в РФ – все ли мы правильно делаем в 2022 году? *Медицинский альманах.* 2022;4(73):27-37 [Fomin IV, Polyakov DS, Vaisberg AR. 25 years of chronic heart failure treatment in clinical practice in the Russian Federation – are we doing everything right in 2022. *Meditsinskii Almanakh.* 2022;4(73):27-37 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.12.2023



OMNIDOCTOR.RU



# Усовершенствование техники позиционирования эндокардиальных электродов устройства модуляции сердечной сократимости у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса и фибрилляцией предсердий

А.А. Сафиуллина<sup>✉</sup>, Т.М. Ускач, О.В. Сапельников, М.А. Саидова, А.А. Аншелес, В.Б. Сергиенко, В.А. Аманатова, И.Р. Гришин, Д.И. Черкашин, Р.С. Акчурин, С.Н. Терешенко

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

## Аннотация

**Цель.** Оценить эффективность и безопасность усовершенствованной техники позиционирования эндокардиальных электродов устройства модуляции сердечной сократимости (МСС).

**Материалы и методы.** Система МСС имплантирована 100 пациентам, из них у 60 электроды МСС позиционировали в наиболее оптимальные зоны перфузии миокарда, в частности в зону наименьшего очагово-рубцового/фиброзного поражения (с суммарным количеством баллов в покое от 0 до 1–2 и интенсивностью радиофармпрепарата не менее 30%), а 40 больным – по стандартной методике. До имплантации системы МСС у 60 человек проводили скintiграфию и однофотонную эмиссионную компьютерную томографию с технецием-99m-метоксиизобутилизонитрилом в покое с целью определения наиболее оптимальных зон позиционирования электродов, а у 100 больных исходно и через 12 мес – трансторакальную эхокардиографию с целью оценки эффективности оперативного лечения.

**Результаты.** Усовершенствованная техника позиционирования желудочковых электродов ассоциирована с наилучшим обратным ремоделированием миокарда левого желудочка, особенно у пациентов с ишемической хронической сердечной недостаточностью, с меньшей лучевой нагрузкой на хирурга и больного, а также с отсутствием осложнений, обусловленных электродами.

**Заключение.** На предоперационном этапе пациентам до имплантации устройства МСС рекомендовано выполнять скintiграфию и однофотонную эмиссионную компьютерную томографию с технецием-99m-метоксиизобутилизонитрилом в покое для оценки наличия рубцовых зон/фиброза миокарда в передне- и нижне-перегородочной областях межжелудочковой перегородки левого желудочка с последующей имплантацией желудочковых электродов в зону наименьшего рубцового/фиброзного поражения, что позволит достигнуть оптимальных параметров стимуляции, повысить эффективность терапии МСС, снизить лучевую нагрузку на медицинский персонал и больного во время оперативного вмешательства.

**Ключевые слова:** модуляция сердечной сократимости, эндокардиальные электроды, усовершенствование позиционирования электродов, хроническая сердечная недостаточность, скintiграфия миокарда

**Для цитирования:** Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., Сапельников О.В., Саидова М.А., Аншелес А.А., Сергиенко В.Б., Аманатова В.А., Гришин И.Р., Черкашин Д.И., Акчурин Р.С., Терешенко С.Н. Усовершенствование техники позиционирования эндокардиальных электродов устройства модуляции сердечной сократимости у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса и фибрилляцией предсердий. Терапевтический архив. 2024;96(7):675–682. DOI: 10.26442/00403660.2024.07.202782

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Сафиуллина Альфия Ахатовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности. E-mail: a\_safiullina@mail.ru

Ускач Татьяна Марковна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности

Сапельников Олег Валерьевич – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. лаб. хирургических и рентгенхирургических методов лечения нарушений ритма сердца

Саидова Марина Абдулатиповна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. ультразвуковых методов исследования Института клинической кардиологии им. акад. А.Л. Мясникова, зав. каф. ультразвуковой и функциональной диагностики с курсом лучевой диагностики Института подготовки кадров высшей квалификации

Аншелес Алексей Аркадьевич – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд. радионуклидной диагностики Института клинической кардиологии им. акад. А.Л. Мясникова

Сергиенко Владимир Борисович – д-р мед. наук, проф., рук. отд. радионуклидной диагностики Института клинической кардиологии им. акад. А.Л. Мясникова

Аманатова Валерия Александровна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности

Гришин Игорь Романович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. хирургических и рентгенхирургических методов лечения нарушений ритма сердца

Черкашин Дмитрий Игоревич – канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург лаб. хирургических и рентгенхирургических методов лечения нарушений ритма сердца

<sup>✉</sup>Alfiya A. Safiullina. E-mail: a\_safiullina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3483-4698

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

Oleg V. Sapelnikov. ORCID: 0000-0002-5186-2474

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

Alexey A. Ansheles. ORCID: 0000-0002-2675-3276

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

Valeriia A. Amanatova. ORCID: 0000-0002-0678-9538

Igor R. Grishin. ORCID: 0000-0002-2689-2751

Dmitrii I. Cherkashin. ORCID: 0000-0003-1679-1719

## Improvement of the technique of positioning the endocardial electrodes of the cardiac contractility modulation device in patients with CHF with reduced ejection fraction and atrial fibrillation

Alfiya A. Safiullina<sup>✉</sup>, Tatiana M. Uskach, Oleg V. Sapelnikov, Marina A. Saidova, Alexey A. Ansheles, Vladimir B. Sergienko, Valeriia A. Amanatova, Igor R. Grishin, Dmitrii I. Cherkashin, Renat S. Akchurin, Sergey N. Tereshchenko

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

### Abstract

**Aim.** To evaluate the efficacy and safety of the advanced technique for positioning the endocardial electrodes of a cardiac contractility modulation (CCM) device.

**Materials and methods.** The CCM system was implanted in 100 patients, of which 60 CCM electrodes were positioned in the most optimal zones of myocardial perfusion, in particular, in the zone of the minor focal-scar/fibrotic lesion (the Summed Rest Score of 0 to 1–2, the intensity of the radiopharmaceutical at least 30%), and in 40 patients according to the standard procedure. Before the implantation of the CCM system, 60 patients underwent tomography (S-SPECT) of the myocardium with <sup>99m</sup>Tc-methoxy-isobutyl-isonitrile at rest to determine the most optimal electrode positioning zones and 100 patients underwent transthoracic echocardiography at baseline and after 12 months to assess the effectiveness of surgical treatment.

**Results.** Improved ventricular electrode positioning technique is associated with the best reverse remodeling of the left ventricular myocardium, especially in patients with ischemic chronic heart failure, with less radiation exposure to the surgeon and the patient, and without electrode-related complications.

**Conclusion.** At the preoperative stage, it is recommended to perform a synchronized single-photon emission computed tomography of the myocardium with <sup>99m</sup>Tc-methoxy-isobutyl-isonitrile at rest before implantation of the CCM device to assess the presence of scar zones/myocardial fibrosis in the anterior and inferior septal regions of the interventricular septum of the left ventricle, followed by implantation of ventricular electrodes in the zone of the minor scar/fibrous lesion, which will allow to achieve optimal stimulation parameters, increase the effectiveness of CCM therapy, reduce the radiation exposure on medical personnel and the patient during surgery.

**Keywords:** modulation of cardiac contractility, endocardial electrodes, improvement of electrode positioning, chronic heart failure, myocardial scintigraphy

**For citation:** Safiullina AA, Uskach TM, Sapelnikov OV, Saidova MA, Ansheles AA, Sergienko VB, Amanatova VA, Grishin IR, Cherkashin DI, Akchurin RS, Tereshchenko SN. Improvement of the technique of positioning the endocardial electrodes of the cardiac contractility modulation device in patients with CHF with reduced ejection fraction and atrial fibrillation. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(7):675–682. DOI: 10.26442/00403660.2024.07.202782

### Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является логическим окончанием большинства сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2]. Несмотря на прогрессивное развитие медикаментозных и немедикаментозных методов лечения ХСН, прогноз остается неблагоприятным, особенно у пациентов с ХСН и фибрилляцией предсердий (ФП) [3]. В настоящее время больным с ФП и ХСН, у которых на фоне оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) сохраняется симптомная ХСН, не имеющим показаний к сердечной ресинхронизирующей терапии и катетерной аблации, может быть предложена имплантация системы модуляции сердечной сократимости (МСС) нового поколения. МСС – электрофизиологический метод лечения, в основе которого лежит нанесение двухфазного электрического импульса в абсолютно рефрактерный период фазы деполяризации кардиомиоцита через 30 мс после обнаружения комплекса QRS, отображающего процесс деполяризации желудочков [4]. Действие МСС отличается от других имплантируемых устройств, в частности от устройства для сердечной ресинхронизирующей терапии и имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД), тем, что не влияет на сердечный ритм. В результате работы МСС происходит улучшение сократительной способности миокарда, увеличивается толерантность к физическим нагрузкам, повышается качество

жизни пациентов, а также снижается госпитализация по причине декомпенсации ХСН и/или смертности [4, 5].

Эффективность проводимой стимуляции имплантированной системы МСС зависит от позиционирования электродов в область межжелудочковой перегородки (МЖП) со стороны правого желудочка. В мировой и отечественной практике имплантацию электродов устройства МСС проводят по традиционной методике, основанной на определении оптимального места позиционирования со значениями порога стимуляции (ПС) <1,0 В и чувствительности >5,0 мВ в область верхней либо средней трети МЖП, реже – в нижней трети МЖП и верхушки левого желудочка (ЛЖ) [6]. Согласно данным доклинических исследований стимулы МСС напрямую оказывают влияние на миокард площадью 4×7 см, а в дальнейшем импульсы распространяются по периферической части проводящей системы сердца по всему миокарду [7, 8]. Кроме стандартного способа имплантации желудочковых электродов (ЖЭ) зарубежные авторы предложили метод позиционирования электродов системы МСС с учетом определения участков накопления гадолиния в области МЖП по данным магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием перед оперативным вмешательством (ОВ) у пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса (ХСНнФВ) и с синусовым ритмом. По результатам данного исследования МСС ассоциирована с лучшим отве-

### Информация об авторах / Information about the authors

**Акчурин Ренат Сулейманович** – проф., зам. ген. дир. по хирургии, рук. отд. сердечно-сосудистой хирургии

**Renat S. Akchurin.** ORCID: 0000-0002-6726-4612

**Терешенко Сергей Николаевич** – д-р мед. наук, проф., рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности

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

том в виде снижения функционального класса (ФК) ХСН согласно Нью-Йоркской ассоциации сердца (New York Heart Association – NYHA) и прироста ФВ ЛЖ  $\geq 5\%$ , когда электроды (один или оба) имплантированы в сегментах МЖП с отсроченным контрастированием гадолиния  $<25\%$  [9].

В качестве метода, позволяющего определить наиболее оптимальные зоны для позиционирования ЖЭ системы МСС, можно предложить перфузионную однофотонную эмиссионную синхронизированную с электрокардиограммой компьютерную томографию (С-ОЭКТ) с техникой  $^{99m}\text{Tc}$ -метоксиизобутилизонитрилом ( $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ), которая способствует выполнению количественной оценки нарушения перфузии, а также оценки жизнеспособности миокарда для дальнейшего контроля эффективности терапии МСС, поскольку в отдаленном периоде работа прибора предполагает улучшение сократимости миокарда, а также его ремоделирование [10]. Результаты радионуклидного исследования сердца могут стать дополнительным критерием для выбора места имплантации электродов [10]. Соответственно, методика имплантации ЖЭ с применением оценки перфузионных нарушений миокарда посредством С-ОЭКТ позволит достичь оптимальной терапии МСС после имплантации устройства у пациентов с ХСНФВ и снизить частоту осложнений, ассоциированных с ЖЭ.

## Материалы и методы

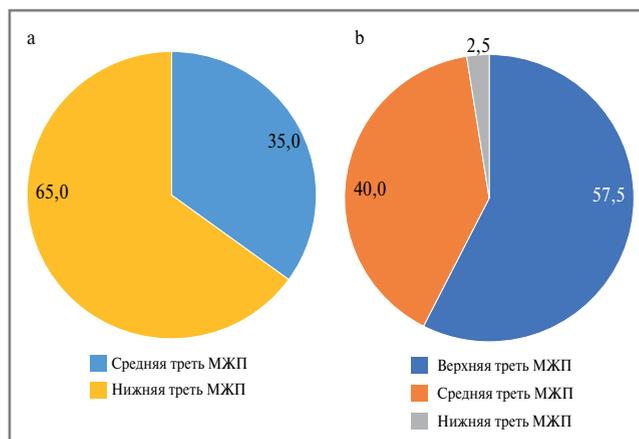
Исследование проводили в ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» в г. Москве на базе отдела сердечно-сосудистой хирургии и отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности.

Работу выполняли в соответствии с этическими положениями Хельсинкской декларации и Национальным стандартом Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика Good Clinical Practice», государственного стандарта Р52379-2005. Исследование зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov, идентификационный номер NCT05550792 [11]. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Больных включали в исследование в соответствии со следующими критериями: ХСНФВ ЛЖ (ФВ ЛЖ по Симпсону – 20–40%), II–III ФК по NYHA; возраст  $>18$  лет; пароксизмальная или постоянная форма ФП; ОМТ ХСН в течение не менее 3 мес до включения в исследование; отсутствие клинических признаков декомпенсации ХСН в течение 1 мес; подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании [12].

Всем пациентам согласно действующим клиническим рекомендациям по ХСН назначена ОМТ, которая состояла из 3 групп препаратов: блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы,  $\beta$ -адреноблокаторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов. Все пациенты с сахарным диабетом 2-го типа получали ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа [12, 13].

Согласно протоколу исследования 60 пациентам выполнена С-ОЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ в покое с целью определения наиболее оптимальных зон позиционирования ЖЭ. Исходно и через 12 мес наблюдения проводили трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ) с целью оценки эффективности оперативного лечения.

Имплантация системы МСС во многом аналогична имплантации других имплантируемых в сердце электрических устройств (ИКД, электрокардиостимуляторов). ОВ осуществляли в стерильных условиях в рентгеноперационной, систему МСС имплантировали в правой дельта-пекторальной области, в связи с тем что в левую область ранее имплан-



**Рис. 1.** Локализация электродов для проведения терапии МСС у пациентов в группе ( $n=40$ ) имплантации без применения СМ с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ, %: а – LS-электрод; б – RV-электрод.

**Fig. 1.** Localization of electrodes for CCM therapy in patients in the group ( $n=40$ ) of implantation without MS with  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI, %: a – LS electrode; b – RV electrode.

тировали ИКД либо планировали их имплантацию. В исследовании 60 пациентам имплантацию устройства МСС проводили с предварительной С-ОЭКТ с перфузионной сцинтиграфией миокарда (СМ) с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ в покое для определения наиболее оптимальных зон позиционирования ЖЭ. По данным томосцинтиграмм при проведении перфузионной СМ с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ в покое оценивали перфузию передне- и нижне-перегородочной областей ЛЖ согласно 17-сегментарной модели ЛЖ. Основно базальные сегменты ЛЖ соответствуют верхней трети МЖП, средние – средней трети, верхушечные – нижней трети МЖП. Области МЖП считали оптимальными в том случае, если они имели удовлетворительную перфузию базальных и средних сегментов согласно суммарному количеству баллов в покое (Summed Rest Score – SRS) от 0 до 1–2 и интенсивности радиофармпрепарата (РФП) не менее 30% [14]. Предварительно в обозначенных областях проводили интраоперационное тестирование с определением ПС  $<1,0$  В и чувствительности  $>5,0$  мВ по стандартной методике [15, 16]. Согласно рекомендации производителя правожелудочковый электрод – верхний (Right Ventricular – RV-электрод) – воспринимает сигнал первым, соответственно, его устанавливали выше, чем электрод локального измерения (Local Sense – LS-электрод) – нижний. Перфузионную СМ не проводили 40 пациентам, которым ЖЭ имплантировали по традиционной методике, основанной на определении оптимального места со значениями ПС  $<1,0$  В и чувствительности  $>5,0$  мВ [15, 16].

## Результаты

Пациенты в изучаемых группах были сопоставимы по основным исходным параметрам (табл. 1).

В группе пациентов, которым имплантацию устройства МСС проводили по стандартной методике без предварительного проведения СМ, LS-электрод преимущественно располагали в области нижней и средней трети МЖП, а RV-электрод – в области верхней и средней трети МЖП (рис. 1).

По результатам перфузионной СМ с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ местом фиксации LS-электрода являлась верхняя (21,7%), средняя (45%), нижняя (31,7%) треть МЖП, а RV-электрода – верхняя (40%) и средняя (58,3%) треть МЖП (рис. 2).

**Таблица 1. Сравнительная демографическая и клинико-инструментальная характеристика пациентов в зависимости от проведения СМ перед имплантацией системы МСС****Table 1. Comparative demographic and clinical and instrumental characteristics of patients depending on the conduct of myocardial stimulation (MS) before the implantation of the cardiac contractility modulation (CCM) system**

Параметр	СМ+** (n=60)	СМ-*** (n=40)	p
Возраст, лет*	59 [56; 66]	60,5 [54; 66]	0,640
Мужчины/женщины, абс. (%)	51 (85)/9 (15)	32 (80)/8 (20)	0,514
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> *	30 [27; 35]	29 [25; 32]	0,087
Этиология ХСН, абс. (%)			
ишемическая	31 (52)	23 (50)	0,567
неишемическая	29 (49)	17 (50)	
ФК ХСН (NYHA), абс. (%)			
II	24 (40)	17 (43)	0,804
III	36 (60)	23 (57)	
Длительность ХСН, мес*	24 [18; 48]	18 [18; 36]	0,054
Длительность ФП, мес*	24 [12; 48]	18 [4; 60]	0,559
ФП, абс. (%)			1,000
пароксизмальная форма	30 (50)	20 (50)	
постоянная форма	30 (50)	20 (50)	
Сахарный диабет 2-го типа, абс. (%)	19 (31,1)	11 (27,5)	0,656
ФВ ЛЖ, %*	35 [29; 37]	30 [27; 37]	0,150
КДО, мл*	202 [171; 247]	201 [173; 256]	0,868
КСО, мл	135 [107; 169]	143 [116; 170]	0,631
КДР, мм*	66 [62; 70]	68 [62; 71]	0,592
КСР, мм*	53 [48; 61]	56 [50; 61]	0,401
ЛП, мм*	47 [44; 55]	46 [40; 50]	0,181
Объем ЛП, мл*	106 [87; 138]	110 [86; 144]	0,687
СДЛА, мм рт. ст.*	33 [28; 39]	34 [24; 40]	0,781
NT-proBNP, пг/мл*	1210 [454; 3301]	1325 [711; 2911]	0,975
QRS, мс*	110 [102; 128]	120 [105; 130]	0,212

\*Медиана [25; 75], %, \*\*СМ проводили, \*\*\*СМ не проводили; КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер, СДЛА – сердечное давление в легочной артерии, NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид.

Анализ накопления РФП по интенсивности (относительно максимума) и по баллам SRS в зонах имплантации (табл. 2, 3) показал, что в группе ишемической этиологии ХСН в зонах позиционирования ЖЭ значимо хуже показатели перфузии по сравнению с неишемической этиологией ХСН. По базальному сегменту передне-перегородочной локализации показатели сопоставимы в обеих группах.

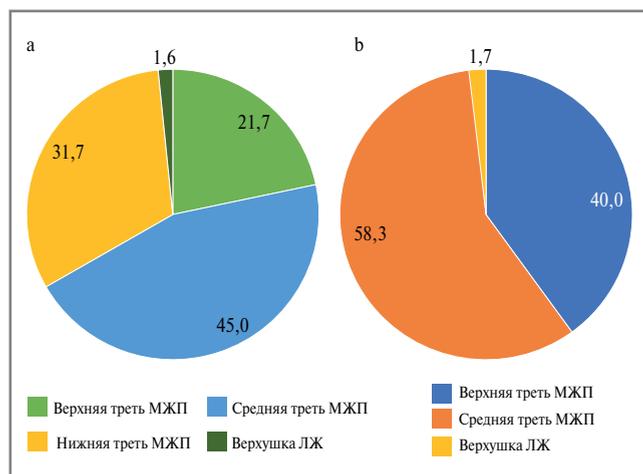
Таким образом, преимущественно у пациентов в группе ишемического генеза ХСН при позиционировании ЖЭ мы ориентировались на данные перфузии РФП в области МЖП.

Для оценки эффективности МСС в зависимости от способа позиционирования ЖЭ выполнен сравнительный анализ основных показателей ремоделирования ЛЖ и левого предсердия (ЛП) по данным ЭхоКГ у пациентов с ишемической и неишемической причиной ХСН.

У пациентов с ишемическим генезом ХСН, как в группе стандартной имплантации ЖЭ, так и в группе с позиционированием электродов в область наилучших зон перфузии РФП, выявлена значимая положительная динамика в

виде уменьшения объема ЛП, конечно-диастолического объема (КДО), конечно-систолического объема (КСО) и увеличения ФВ ЛЖ через 12 мес наблюдения по сравнению с исходными данными. Однако при сравнительном анализе параметров ремоделирования ЛЖ данных групп обнаружено, что у пациентов, которым ЖЭ имплантированы в зоны наименьшего очагово-рубцового поражения МЖП, медианы КДО и КСО ЛЖ были меньше и достигли статистически значимых критериев по сравнению с группой имплантации ЖЭ по стандартной методике (табл. 4).

У пациентов в группе неишемического генеза ХСН отмечали также значимое обратное ремоделирование параметров ЛЖ, в то время как уменьшение медианы объема ЛП не достигло значимой динамики как в группе стандартной имплантации ЖЭ, так и в группе с предварительным выполнением перфузионной СМ перед ОВ. Важно отметить, что значимых различий не выявлено независимо от способа имплантации ЖЭ. Вероятнее всего, это обусловлено наличием мелких очагов фиброза у пациентов с неишемической ХСН, которые не имеют принципиального



**Рис. 2.** Локализация электродов для проведения терапии МСС у пациентов в группе (n=60) имплантации с применением СМ с <sup>99m</sup>Tc-МИБИ, %: а – LS-электрод; б – RV-электрод.

**Fig. 2.** Localization of electrodes for CCM therapy in patients in the group (n=60) of implantation with MS with <sup>99m</sup>Tc-MIBI, %: a – LS electrode; b – RV electrode.

**Таблица 2.** Результаты СМ по интенсивности накопления РФП (относительно максимума) у пациентов в зависимости от этиологии ХСН

**Table 2.** Results of MS by the intensity of radiopharmaceutical uptake (relative to the maximum) in patients depending on the etiology of chronic heart failure (CHF)

Сегменты ЛЖ	Ишемическая этиология ХСН (n=31)	Неишемическая этиология ХСН (n=29)	p
2*	50 [48; 56]	51 [45; 53]	0,385
3*	39 [23; 45]	47 [38; 57]	<b>0,003</b>
8*	57 [43; 73]	75 [67; 77]	<b>0,008</b>
9*	61 [54; 70]	72 [65; 74]	<b>0,029</b>
14*	45 [32; 73]	76 [68; 79]	<b>0,001</b>

\*Медиана [25; 75] – показатель интенсивности накопления РФП, %.

значения при позиционировании электродов. Значимость фиброза у пациентов с неишемической ХСН возрастает в случае крупных очагов в области МЖП. Результаты представлены в табл. 5.

Сравнительный анализ интраоперационных параметров электродов выявил, что в группе больных, где ЖЭ были имплантированы в наиболее оптимальные зоны перфузии РФП по данным СМ, средние значения ПС на RV- и LS-электродах были значимо ниже, а средние значения амплитуды R-волны были значимо выше в сопоставлении с группой имплантации электродов по стандартной методике. Импеданс ЖЭ в обеих группах находился в пределах нормальных значений, хотя выявлены статически значимые различия, которые не имели клинического значения (табл. 6).

Необходимо отметить, что более низкие ПС на ЖЭ и высокая амплитуда R-волны в группе пациентов с имплантацией ЖЭ в зоны с наилучшей перфузией РФП обусловлены наименьшим очагово-рубцовым поражением миокарда и меньшим фиброзом в области МЖП.

**Таблица 3.** Результаты СМ по баллам у пациентов в зависимости от этиологии ХСН

**Table 3.** Results of MS by points in patients depending on the etiology of CHF

Сегменты ЛЖ	Ишемическая этиология ХСН (n=31)	Неишемическая этиология ХСН (n=29)	p
2*	2 [1; 2]	2 [1; 2]	0,443
3*	2 [2; 3]	2 [1; 2]	<b>0,008</b>
8*	1 [0; 2]	0 [0; 1]	<b>0,003</b>
9*	1 [0; 1]	0 [0; 1]	<b>0,014</b>
14*	2 [0; 2]	0 [0; 1]	<b>0,001</b>

\*Медиана [25; 75], %.

**Таблица 4.** Сравнительный анализ эхокардиографических параметров через 12 мес наблюдения в зависимости от предварительного проведения СМ у пациентов с ишемической ХСН

**Table 4.** Comparative analysis of echocardiographic parameters after 12 months of follow-up, depending on the history of MS in patients with ischemic CHF

Параметр	СМ-** (n=23)	СМ+*** (n=31)	p****
Объем ЛП, мл, Me			
исходно	115 [86; 157]	113 [90; 140]	0,791
12 мес	101 [77; 142]	95 [70; 110]	0,346
p	<b>0,049</b>	<b>0,006</b>	-
КДО, мл*			
исходно	228 [184; 262]	205 [174; 240]	0,267
12 мес	209 [191; 235]	180 [155; 200]	<b>0,003</b>
p	<b>0,042</b>	<b>0,009</b>	-
КСО, мл*			
исходно	150 [120; 180]	135 [109; 167]	0,311
12 мес	138 [119; 165]	110 [89; 130]	<b>0,007</b>
p	<b>0,047</b>	<b>0,001</b>	-
ФВ ЛЖ, %*			
исходно	31 [25; 36]	33 [28; 37]	0,336
12 мес	36 [30; 42]	38 [34; 41]	0,613
p	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	-

Здесь и далее в табл. 5: \*медиана [25; 75], %, \*\*СМ не проводили, \*\*\*СМ проводили, \*\*\*\*сравнение параметров между группами, p – сравнение параметров исходно и через 12 мес.

Среднее время ОБ составило 82,5±21,2 мин, рентгеновского излучения – 6,7±4,3 мин. Медиана дозы облучения составила 28,00 мЗв [14,00; 38,75]. Сравнительный анализ изучаемых параметров показал статически значимое меньшее время рентгеноскопии и лучевой нагрузки (ЛН) в группе пациентов, которым имплантацию устройства МСС проводили после предварительного определения наиболее оптимальных зон для позиционирования ЖЭ по данным перфузионной СМ (табл. 7).

Учитывая данные анализа, имплантация ЖЭ LS- и RV-электродов в место наименьшего очагово-рубцового поражения/фиброза по результатам перфузионной С-ОЭКТ

**Таблица 5. Сравнительный анализ эхокардиографических параметров через 12 мес наблюдения в зависимости от предварительного проведения СМ у пациентов с неишемической ХСН**

**Table 5. Comparative analysis of echocardiographic parameters after 12 months of follow-up, depending on the history of MS in patients with non-ischemic CHF**

Параметр	СМ-** (n=17)	СМ+*** (n=29)	p****
Объем ЛП, мл, Me			
исходно	106 [86; 144]	97 [77; 139]	0,696
12 мес	105 [75; 125]	95 [70; 125]	0,476
p	0,593	0,225	-
КДО, мл*			
исходно	194 [159; 232]	202 [144; 278]	0,661
12 мес	180 [120; 204]	167 [135; 235]	0,799
p	<b>0,050</b>	<b>0,004</b>	-
КСО, мл*			
исходно	133 [109; 163]	132 [96; 201]	0,942
12 мес	110 [61; 143]	105 [80; 135]	0,967
p	<b>0,007</b>	<b>0,039</b>	-
ФВ ЛЖ, %*			
исходно	30 [26; 36]	35 [29; 37]	0,286
12 мес	37 [30; 47]	40 [35; 46]	0,336
p	<b>0,002</b>	<b>0,001</b>	-

миокарда с <sup>99m</sup>Tc-МИБИ позволяет сократить время рентгеноскопии на 28,6% и, соответственно, ЛН на 55,3%. В группе пациентов, где позиционирование проводили с интраоперационным поиском наиболее оптимальной зоны для позиции электродов по стандартным критериям имплантации, потребовалось значительно больше времени, что, следовательно, увеличило ЛН на оператора и пациента.

При сравнительном анализе осложнений в зависимости от способа имплантации ЖЭ не выявлено статистически значимых различий ( $p=0,337$ ): усовершенствованный способ имплантации ЖЭ (3%) и стандартная техника позиционирования ЖЭ (4%). При сопоставлении осложнений, обусловленных ЖЭ, у пациентов, которым позиционирование ЖЭ выполняли в оптимальные зоны перфузии РФП (0%), по сравнению со стандартной техникой позиционирования (2%) также не выявлено значимой разницы ( $p=0,08$ ), однако следует подчеркнуть, что при применении

усовершенствованной техники имплантации ЖЭ не возникло ни одного осложнения, которое было бы связано с электродами.

### Обсуждение

В нашей работе с применением перфузионной С-ОЭКТ миокарда с <sup>99m</sup>Tc-МИБИ в покое проведена оценка перфузии передне- и ниже-перегородочной областей ЛЖ 60 больным до проведения имплантации системы МСС. Оптимальной перфузией миокарда в покое для имплантации ЖЭ системы МСС в нашей работе считается показатель SRS, который равен 2 баллам и менее, а интенсивность накопления РФП должна составлять не менее 30%. В данной группе пациентов, как с ишемической, так и с неишемической причиной ХСН, имплантацию электродов производили с учетом оптимального значения перфузии миокарда. В случае отсутствия поражения миокарда томографическое изображение ЛЖ характеризуется равномерным накоплением РФП во всех отделах, за исключением базального сегмента МЖП. Причиной низкой аккумуляции перфузионных индикаторов в базальном сегменте передней части МЖП является преобладание в этом участке фиброзной ткани в норме [11]. Соответственно, при анализе томосцинтиграмм не учитывали перфузию в базальном сегменте передне-перегородочной стенки в случае, если это был единственный участок гипоперфузии. В том случае если базальный и средний сегменты ниже-перегородочной локализации и средний сегмент передне-перегородочной стенки имели обширные зоны выраженной гипоперфузии и аперфузии РФП (3–4 балла), электроды приходилось фиксировать в нижней трети МЖП или верхушке ЛЖ. На томосцинтиграммах у пациентов с ишемическим генезом ХСН визуализируются дефекты перфузии, которые отражают очагово-рубцовое поражение и соответствуют зонам кровоснабжения коронарных артерий, а у пациентов с неишемическим генезом распределение РФП обычно является диффузно-неравномерным либо имеет мелкие дефекты перфузии, не имеющие связи с зонами кровоснабжения коронарных артерий. Иногда больные после перенесенного миокардита имеют крупноочаговые зоны фиброза, которые не соответствуют зонам кровоснабжения коронарных артерий.

В другой группе пациентов, состоящей из 40 испытуемых, позиционирование электродов проводили по стандартной методике, основанной на определении оптимального места со значениями ПС<1,0 В и чувствительности >5,0 мВ [15, 16].

Недостатком стандартного способа имплантации является вероятность позиционирования ЖЭ в зоны с обширными рубцовыми изменениями или участками фиброза,

**Таблица 6. Интраоперационные параметры электродов в зависимости от проведения перфузионной СМ в покое в общей когорте пациентов (n=100)**

**Table 6. Intraoperative parameters of the electrodes depending on the perfusion MS at rest in the overall cohort of patients (n=100)**

Параметр	СМ-* (n=40)		СМ+** (n=60)		p***	p
	RV-электрод	LS-электрод	RV-электрод	LS-электрод		
ПС, В, M+SD	1,2±0,5	1,1±0,4	0,98±0,2	0,95±0,2	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>
Амплитуда R-волны, мВ, M+SD	10,8±3,4	9,7±1,7	13,1±2,2	12,1±3,2	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>
Импеданс, Ом, M+SD	874±85	801±83	796±81	829±114	<b>0,001</b>	<b>0,024</b>

\*СМ не проводили, \*\*СМ проводили, \*\*\*сравнение исходных параметров на RV-электроде между группами, p – сравнение исходных параметров на LS-электроде между группами.

**Таблица 7. Время рентгеновского излучения и доза облучения при позиционировании электродов устройства МСС**

**Table 7. X-ray time and irradiation dose when positioning CCM electrodes**

Параметр	СС-** (n=40)	СМ+*** (n=60)	p
Время, мин, M+SD	8,12±3,2	5,8±4,6	<b>0,001</b>
Доза излучения, мЗв*	38,00 [28,00; 48,00]	17,00 [12,00; 31,00]	<b>0,001</b>

\*Медиана [25; 75], %, \*\*СМ не проводили, \*\*\*СМ проводили.

что в дальнейшем приводит к повышению ПС, снижению амплитуды R-волны и, соответственно, к неэффективной работе устройства МСС. Следовательно, в настоящее время особый интерес представляет модификация способа имплантации ЖЭ системы МСС у пациентов с ХСН.

Для оценки эффективности терапии МСС в зависимости от предварительного выполнения перфузионной С-ОЭКТ миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ с целью определения оптимальных зон позиционирования ЖЭ выполнен сравнительный анализ основных показателей ремоделирования ЛЖ и ЛП по данным ЭхоКГ у пациентов с ишемической и неишемической причиной ХСН. У пациентов с ишемической причиной ХСН имплантация электродов в области с наилучшей перфузией РФП в миокарде МЖП по сравнению с больными, которым позиционирование выполнено по стандартной методике, имела статистически значимое более выраженное обратное ремоделирование миокарда ЛЖ по результатам ЭхоКГ через 12 мес наблюдения. У пациентов в группе неишемического генеза ХСН значимых различий не выявлено независимо от способа имплантации ЖЭ, т.е. в обеих группах наблюдали обратное ремоделирование параметров ЛЖ. Скорее всего, это обусловлено наличием небольших зон фиброза, которые не имеют принципиального значения при имплантации электродов устройства МСС при неишемической ХСН. Безусловно, роль фиброза у пациентов с неишемической ХСН возрастает при наличии крупных очагов в области МЖП.

Анализ интраоперационных параметров электродов показал, что в группе пациентов, где ЖЭ имплантированы в наиболее оптимальные зоны перфузии РФП по данным С-ОЭКТ миокарда, средние значения ПС на RV- и LS-электродах значимо ниже, а средние значения амплитуды R-волны были значимо выше в сопоставлении с группой имплантации электродов по стандартной методике. Данные параметры сопоставимы как у пациентов с ишемической, так и с неишемической причиной ХСН. Следовательно, низкие ПС на ЖЭ и высокая амплитуда R-волны в группе пациентов с имплантацией ЖЭ в зоны с наилучшей перфузией РФП обусловлены наименьшим очагово-рубцовым поражением миокарда и меньшим фиброзом в области МЖП.

Известно, что на ЛН во время ОВ влияют несколько факторов: показатели трубки рентгеновского оборудования, масса тела пациента, время флюороскопии [17, 18]. В нашем исследовании среднее время ОВ в общей когорте пациентов составило 82,5±21,2 мин, что соответствует данным зарубежных авторов. В исследовании С. Рарроне и соавт. (2004 г.) общая продолжительность процедуры имплантации составила в среднем 80±34 мин [19]. Согласно нашим результатам в процессе ОВ в группе больных, которым имплантацию устройства МСС проводили с пред-

варительным выполнением перфузионной С-ОЭКТ миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ, время рентгеновской и ЛН было значимо меньше (5,8±4,6 мин и 17,00 мЗв [12,00; 31,00]) по сравнению с пациентами со стандартной имплантацией системы МСС (8,12±3,2 мин и 38,00 мЗв [28,00; 48,00]). Следовательно, имплантация ЖЭ – LS- и RV-электродов – в область наименьшего очагово-рубцового или фиброзного поражения по результатам перфузионной С-ОЭКТ миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ позволяет сократить время рентгеновской на 28,6% и, соответственно, ЛН на 55,3%. В группе пациентов, где позиционирование проводили с интраоперационным поиском наиболее оптимальной зоны для позиции электродов по стандартным критериям имплантации, это потребовало значительно большего времени и, следовательно, увеличило ЛН как на оператора, так и на пациента.

Таким образом, применение перфузионной С-ОЭКТ миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ в покое с целью определения наиболее оптимальных зон для имплантации ЖЭ устройства МСС в сравнении со стандартной методикой имплантации ассоциировано с более выраженным обратным ремоделированием миокарда ЛЖ, особенно у пациентов с ишемической причиной ХСН, с более оптимальными параметрами на ЖЭ – ПС и амплитудой R-волны, а также сопряжено с меньшим временем рентгеновской и более низкой ЛН.

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

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

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

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

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

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

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

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

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Минздрава России (протокол №4 от 15 мая 2018 г.). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Ministry of Health of the Russian Federation (protocol №4 dated May 15, 2018). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

**Список сокращений**

99mTc-МИБИ – технеций-99m-метоксиизобутилонитрил  
 ЖЭ – желудочковый электрод  
 ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибрилляторов  
 КДО – конечно-диастолический объем  
 КСО – конечно-систолический объем  
 ЛЖ – левый желудочек  
 ЛН – лучевая нагрузка  
 ЛП – левое предсердие  
 МЖП – межжелудочковая перегородка  
 МСС – модуляция сердечной сократимости  
 ОВ – оперативное вмешательство  
 ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия  
 ПС – порог стимуляции  
 РФП – радиофармпрепарат  
 СМ – скintiграфия миокарда

С-ОЭКТ – скintiграфия и однофотонная эмиссионная компьютерная томография  
 ФК – функциональный класс  
 ФП – фибрилляция предсердий  
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
 ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса  
 ЭхоКГ – эхокардиография  
 LS-электрод (Local Sense) – электрод локального измерения  
 NYHA (New York Heart Association) – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация  
 QRS – комплекс, отображающий процесс деполяризации желудочков  
 RV-электрод (Right Ventricular) – правожелудочковый электрод  
 SRS (Summed Rest Score) – суммарное количество баллов в покое

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(8):1342-56. DOI:10.1002/ehf.1858
2. Терещенко С.Н., Жиров И.В. Хроническая сердечная недостаточность: новые вызовы и новые перспективы. *Терапевтический архив.* 2017;89(9):4-9 [Tereshchenko SN, Zhiron IV. Chronic heart failure: New challenges and new perspectives. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2017;89(9):4-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh20178994-9
3. Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, et al. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(11):1306-25. DOI:10.1002/ehf.1594
4. Campbell CM, Kahwash R, Abraham WT. Optimizer Smart in the treatment of moderate-to-severe chronic heart failure. *Future Cardiol.* 2020;16(1):13-25. DOI:10.2217/fca-2019-0044
5. Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., Добровольская С.В., и др. Ремоделирование миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и имплантированными модуляторами сердечной сократимости по данным эхокардиографии. *Терапевтический архив.* 2021;93(12):1443-50 [Safullina AA, Uskach TM, Dobrovolskaya SV, et al. Myocardial remodeling in patients with chronic heart failure and implanted cardiac contractility modulators according to echocardiography. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021;93(12):1443-50 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.12.201218
6. Abi-Samra F, Gutterman D. Cardiac contractility modulation: a novel approach for the treatment of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2016;21(6):645-60. DOI:10.1007/s10741-016-9571-6
7. Аманатова В.А., Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., и др. Динамика клеточной перфузии миокарда левого желудочка на фоне модуляции сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(7):4238 [Amanatova VA, Safullina AA, Uskach TM, et al. Left ventricular myocardial cellular perfusion against the background of cardiac contractility modulation in patients with heart failure and atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(7):4238 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4238
8. Imai M, Rastogi S, Gupta RC, et al. Therapy with cardiac contractility modulation electrical signals improves left ventricular function and remodeling in dogs with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(21):2120-8. DOI:10.1016/j.jacc.2006.10.082
9. Ansari U, Overhoff D, Burkhoff D, et al. Septal myocardial scar burden predicts the response to cardiac contractility modulation in patients with heart failure. *Sci Rep.* 2022;12(1):20504. DOI:10.1038/s41598-022-24461-6
10. Аманатова В.А., Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., и др. Возможности оценки динамики перфузии и сократимости миокарда левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью после имплантации модулятора сердечной сократимости методом перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2021;17(2):263-9 [Amanatova VA, Safullina AA, Uskach TM, et al. Possibilities of Evaluating the Dynamics of Left Ventricular Perfusion and Contractility in Patients with Chronic Heart Failure after Implantation of a Heart Contractility Modulator Using Perfusion Single-Photon Emission Computed Tomography. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2021;17(2):263-9 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-15
11. Аманатова В.А., Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., и др. Имплантация модулятора сердечной сократимости. Анализ осложнений. (По результатам 24-месячного наблюдения). *Кардиологический вестник.* 2023;18(1):65-72 [Amanatova VA, Safullina AA, Uskach TM, et al. Implantation of cardiac contractility modulation device. (Analysis of complications in a 24-month follow-up). *Russian Cardiology Bulletin.* 2023;18(1):65-72 (in Russian)]. DOI:10.17116/Cardiobulletin20231801165
12. Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., Сапельников О.В., и др. Эффективность модуляции сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий: результаты 12-месячного наблюдения. *Терапевтический архив.* 2022;94(9):1078-84 [Safullina AA, Uskach TM, Sapelnikov OV, et al. The effectiveness of cardiac contractility modulation in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation: results of the 12-month follow-up. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(9):1078-84 (in Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2022.09.201840
13. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4083 [2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4083 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083
14. Аншелес А.А., Сергиенко В.Б. Ядерная кардиология. Под ред. В.Б. Сергиенко. М.: НМИЦ кардиологии, 2021 [Ansheles AA, Sergienko VB. *Iadernaia kardiologija. Pod red. VB Sergienko. Moscow: NMITS kardiologii, 2021 (in Russian).*]
15. Crossley GH, Boyce K, Roelke M, et al. A prospective randomized trial of defibrillation thresholds from the right ventricular outflow tract and the right ventricular apex. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009;32(2):166-71. DOI:10.1111/j.1540-8159.2008.02198.x
16. Hesselton AB. Cardiac Contractility Modulation: A Technical Review. *J Innov Card Rhythm Manag.* 2022;13(10):5205-18. DOI:10.19102/icrm.2022.13102
17. De Ponti R. Reduction of radiation exposure in catheter ablation of atrial fibrillation: Lesson learned. *World J Cardiol.* 2015;7(8):442-8. DOI:10.4330/wjc.v7.i8.442
18. Attanasio P, Mirdamadi M, Wielandts JY, et al. Safety and efficacy of applying a low-dose radiation fluoroscopy protocol in device implantations. *Europace.* 2017;19(8):1364-8. DOI:10.1093/europace/euw189
19. Pappone C, Augello G, Rosanio S, et al. First human chronic experience with cardiac contractility modulation by nonexcitatory electrical currents for treating systolic heart failure: mid-term safety and efficacy results from a multicenter study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2004;15(4):418-27. DOI:10.1046/j.1540-8167.2004.03580.x

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.12.2023



# GDF-15 и риск кровотечений у больных со стабильной ИБС, получающих многокомпонентную антитромботическую терапию (по результатам проспективного регистра РЕГАТА)

Е.Н. Кривошеева<sup>✉</sup>, А.А. Комаров, Е.П. Панченко, М.Б. Хакимова, Е.С. Кропачева, О.А. Погорелова, Т.В. Балахонова, Е.В. Титаева, А.Б. Добровольский, Д.М. Галяутдинов, Э.Е. Власова

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

## Аннотация

**Цель.** Оценить значимость ростового фактора дифференцировки 15 (Growth Differentiation Factor – GDF-15) в отношении прогнозирования кровотечений у больных со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), получающих многокомпонентную антитромботическую терапию (МАТ).

**Материалы и методы.** Среди участников Регистра Антитромботической Терапии (РЕГАТА) отобраны 343 пациента с ИБС, из них 249 – мужчины, медиана возраста – 68 лет [62; 75], получающих МАТ в соответствии с различными клиническими показаниями. Пациенты с мультифокальным атеросклерозом (МФА) и синусовым ритмом принимали ацетилсалициловую кислоту в комбинации с «сосудистой дозой» ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки (31,8%) или клопидогрелом (24,8%). Остальные (43,4%) больные имели сопутствующую фибрилляцию предсердий (ФП) и получали прямые оральные антикоагулянты в комбинации с антиагрегантной терапией после плановых чрескожных коронарных вмешательств. Медиана периода наблюдения составила 12 мес [интерквартильный размах 9,0; 18,0]. Конечной точкой безопасности стали большие и клинически значимые кровотечения (2–5-го типа) согласно классификации тяжести кровотечений Bleeding Academic Research Consortium (BARC). На этапе включения у всех пациентов взяты образцы плазмы крови с целью определения GDF-15 методом иммуноферментного анализа.

**Результаты.** Частота больших и клинически значимых кровотечений составила 16% (BARC 2 – 46, BARC 3 – 9, BARC 4–5 – 0), а медиана уровня GDF-15 – 1185,0 пг/мл [850,0; 1680,0]. У пациентов с ФП и сопутствующим МФА уровень GDF-15 был достоверно выше, чем в подгруппах больных, имевших только ФП или МФА ( $p=0,0022$ ). По данным квинтильного анализа значения GDF-15 в 3 верхних квинтилях распределения признака (отрезное значение  $>943$  пг/мл) ассоциировались с большей частотой кровотечений: 23,2% против 5,1%;  $p=0,0001$ . При построении модели многофакторной логистической регрессии независимыми предикторами кровотечений стали уровень GDF-15  $>943$  пг/мл (отношение шансов – ОШ 2,65, 95% доверительный интервал – ДИ 1,11–6,30;  $p=0,0275$ ), наличие ФП (ОШ 2,61, 95% ДИ 1,41–4,83;  $p=0,0023$ ), хроническая болезнь почек (ОШ 1,92, 95% ДИ 1,03–3,60;  $p=0,0401$ ). Клинические факторы, выявлявшие риск развития кровотечений, одновременно определяли и повышение GDF-15.

**Заключение.** Оценка уровня GDF-15 может улучшить стратификацию риска кровотечений у больных с ИБС с сопутствующей ФП и/или МФА, получающих МАТ.

**Ключевые слова:** GDF-15, кровотечения, многокомпонентная антитромботическая терапия, мультифокальный атеросклероз, фибрилляция предсердий

**Для цитирования:** Кривошеева Е.Н., Комаров А.А., Панченко Е.П., Хакимова М.Б., Кропачева Е.С., Погорелова О.А., Балахонова Т.В., Титаева Е.В., Добровольский А.Б., Галяутдинов Д.М., Власова Э.Е. GDF-15 и риск кровотечений у больных со стабильной ИБС, получающих многокомпонентную антитромботическую терапию (по результатам проспективного регистра РЕГАТА). Терапевтический архив. 2024;96(7):683–689. DOI: 10.26442/00403660.2024.07.202783

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Кривошеева Елена Николаевна – мл. науч. сотр. отд. клинических проблем атеротромбоза. E-mail: lena-4ka@yandex.ru

Комаров Андрей Леонидович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. клинических проблем атеротромбоза

Панченко Елизавета Павловна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. клинических проблем атеротромбоза

Хакимова Мария Борисовна – аспирант отд. клинических проблем атеротромбоза

Кропачева Екатерина Станиславовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. клинических проблем атеротромбоза

Погорелова Ольга Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. ультразвуковых исследований сосудов

Балахонова Татьяна Валентиновна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. ультразвуковых исследований сосудов

Титаева Елена Владимировна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. отд. клинических проблем атеротромбоза

Добровольский Анатолий Борисович – д-р биол. наук, проф., гл. науч. сотр. отд. клинических проблем атеротромбоза

Галяутдинов Дамир Мажитович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. сердечно-сосудистой хирургии

Власова Элина Евгеньевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. сердечно-сосудистой хирургии

<sup>✉</sup>Elena N. Krivosheeva. E-mail: lena-4ka@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1146-9974

Andrey L. Komarov. ORCID: 0000-0001-9141-103X

Elizaveta P. Panchenko. ORCID: 0000-0002-1174-2574

Mariia B. Khakimova. ORCID: 0000-0001-5404-7216

Ekaterina S. Kropacheva. ORCID: 0000-0002-3092-8593

Olga A. Pogorelova. ORCID: 0000-0001-7897-4727

Tatyana V. Balakhonova. ORCID: 0000-0002-7273-6979

Elena V. Titaeva. ORCID: 0000-0001-5271-9074

Anatoly B. Dobrovolsky. ORCID: 0000-0001-5397-6857

Damir M. Galiautdinov. ORCID: 0000-0002-0257-1398

Elina E. Vlasova. ORCID: 0000-0003-2925-244X

## GDF-15 and the risk of bleeding in patients with stable CAD receiving multicomponent antithrombotic therapy: the results of the prospective REGATA register

Elena N. Krivosheeva<sup>✉</sup>, Andrey L. Komarov, Elizaveta P. Panchenko, Mariia B. Khakimova, Ekaterina S. Kropacheva, Olga A. Pogorelova, Tatyana V. Balakhonova, Elena V. Titaeva, Anatoly B. Dobrovolsky, Damir M. Galiautdinov, Elina E. Vlasova

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

### Abstract

**Aim.** To evaluate the prognostic value of GDF-15 in relation the development of bleeding and events in stable CAD patients, receiving combined antithrombotic therapy.

**Materials and methods.** The data was obtained from the prospective registry REGATA, 343 CAD patients (249 males), median age 68 [IQR 62;75] years) were enrolled. Patients with sinus rhythm and concomitant PAD received acetylsalicylic acid in combination with rivaroxaban 2.5 mg bid (31.8%) or clopidogrel (24.8%). Other 43.4% with concomitant atrial fibrillation (AF) received direct oral anticoagulants in combination with antiplatelet therapy after elective percutaneous coronary interventions. Median follow-up was 12 months [IQR 9.0; 18.0]. The safety end point was major and clinically relevant bleedings (type 2–5) according to the BARC classification. Plasma samples for GDF-15 identification were taken at the inclusion and analyzed using ELISA assay.

**Results.** Frequency of BARC 2–5 bleedings was 16% (BARC 2 – 46; BARC 3 – 9; BARC 4–5 – 0), median GDF-15 level was 1185.0 pg/ml [850.0; 1680.0]. In patients with AF and concomitant MFA, the level of GDF-15 was significantly higher than in the subgroups of patients with only AF or MFA ( $p=0.0022$ ). According to the quintile analysis, GDF-15 values in the top three quintiles of distribution (cut-off value >943 pg/ml) were associated with higher frequency of bleeding events: 23.2% versus 5.1%;  $p=0.0001$ . The multivariable logistic regression model demonstrated that bleeding events were independently associated with GDF-15 level >943 pg/ml (OR 2.65, 95% CI 1.11–6.30;  $p=0.0275$ ), AF (OR 2.61, 95% CI 1.41–4.83;  $p=0.0023$ ) and chronic kidney disease (OR 1.92, 95% CI 1.03–3.60;  $p=0.0401$ ). Clinical factors determining the risk of bleeding events also determined a GDF-15 elevation.

**Conclusion.** Assessment of GDF-15 level may improve bleeding risk stratification in CAD patients with concomitant AF and/or PAD receiving combined antithrombotic therapy.

**Key words:** GDF-15, bleedings, multicomponent antithrombotic therapy, multifocal atherosclerosis, atrial fibrillation

**For citation:** Krivosheeva EN, Komarov AL, Panchenko EP, Khakimova MB, Kropacheva ES, Pogorelova OA, Balakhonova TV, Titaeva EV, Dobrovolsky AB, Galiautdinov DM, Vlasova EE. GDF-15 and the risk of bleeding in patients with stable CAD receiving multicomponent antithrombotic therapy: the results of the prospective REGATA register. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(7):683–689. DOI: 10.26442/00403660.2024.07.202783

### Введение

Ростовой фактор дифференцировки 15 (GDF-15) – биохимический маркер, индуцированный поражением клеток, который относится к суперсемейству цитокинов трансформирующего фактора роста  $\beta$ . В физиологических условиях данный биомаркер экспрессируется слабо, однако в ответ на те или иные патологические состояния его выработка различными типами клеток, в том числе клетками сердечно-сосудистой системы, возрастает [1]. Действуя через различные сигнальные пути, GDF-15 может обладать диаметрально противоположными эффектами, такими как проапоптоз и антиапоптоз, проангиогенез и антиангиогенез, индуцирование и подавление воспаления [2].

Есть основание считать, что уровень GDF-15 нарастает пропорционально распространенности атеросклеротического поражения, а высокие значения (1145–2219 пг/мл) рассматриваемого показателя (наблюдаемые, например, при остром коронарном синдроме – ОКС) регистрируются у больных с мультифокальным атеросклерозом (МФА) [3, 4]. У здоровых лиц такого же возраста медиана уровня GDF-15 составляет 762 пг/мл [1]. GDF-15 – известный лабораторный предиктор смерти и тромботических осложнений (ТО) у больных с различной сосудистой патологией, включая острые и хронические формы ишемической болезни сердца (ИБС), сердечную недостаточность (СН), фибрилляцию предсердий (ФП) [1, 3–5].

Обсуждаемые больные, у которых имеется высокий риск атеротромботических осложнений, обычно нуждаются в длительной многокомпонентной антитромботической терапии (МАТ) [6–8]. Так, больным со стабильной ИБС с синусовым ритмом (СР) и МФА в дополнение к ацетилса-

лициловой кислоте (АСК) возможно назначение «сосудистой» дозы ривароксабана (2,5 мг 2 раза в сутки) или блокатора P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов в составе двойной антитромбоцитарной терапии [6–8]. В свою очередь выполнение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) при наличии сопутствующей ФП предусматривает сочетание лечебной дозы перорального антикоагулянта с антиагрегантом на период до одного года [6–8].

Очевидно, что любые варианты МАТ ассоциированы с увеличением числа кровотечений [9]. К сожалению, существующие подходы к оценке геморрагического риска (ГР), основанные на учете исключительно клинических факторов, не оптимальны. Можно полагать, что дополнительный учет тех или иных лабораторных показателей (ЛП) способен улучшить предсказательную ценность клинических шкал риска кровотечений (РК) и тромбозов. Одним из таких перспективных маркеров является упомянутый GDF-15.

**Цель исследования** – оценить значимость GDF-15 в отношении прогнозирования кровотечений у больных со стабильной ИБС, получающих МАТ.

### Материалы и методы

Данные получены в ходе проспективных РЕГИСТРОВ АнтиТромботической ТЕРАПИИ (РЕГАТА) больных со стабильной ИБС и ФП – РЕГАТА-1 и РЕГАТА-2, ClinicalTrials NCT04347200, NCT04347187. Среди участников регистров отобраны 343 пациента с ИБС, которые получали МАТ в соответствии с различными клиническими показаниями. Судьбу больных планировали оценить на протяжении как минимум одного года наблюдения.

**Таблица 1. Клиническая характеристика больных, получавших МАТ (n=343), абс. (%)****Table 1. Clinical characteristics of patients treated with multicomponent antithrombotic therapy – MAT (n=343), abs. (%)**

Показатель	Все больные, n=342 (1)	МФА, СР, n=194 (2)	ФП, n=85 (3)	ФП+МФА, n=64 (4)	P для тенденций (2–4)
Мужчины	249 (72,6)	146 (75,3)	55 (64,7)	48 (75,0)	0,5736
Возраст >68 лет, Ме*	166 (48,4)	75 (38,7)	46 (54,1)	45 (70,3)	<0,0001
АГ	320 (93,3)	174 (89,7)	83 (97,6)	63 (98,4)	0,0044
СД	104 (30,3)	66 (34,0)	21 (24,7)	17 (26,6)	0,1490
ХБП	100 (29,1)	49 (25,3)	27 (31,8)	24 (37,5)	0,0494
ИМ в анамнезе	172 (50,1)	99 (51,0)	34 (40,0)	39 (60,9)	0,4725
Хроническая СН с ФВ<50%	84 (24,5)	43 (22,2)	21 (24,7)	20 (31,2)	0,1549
ИИ/системные эмболии в анамнезе	55 (16,0)	23 (11,7)	15 (17,6)	17 (26,6)	0,0051
ПА≥2 СБ	102 (29,7)	89 (45,9)	0	13 (20,3)	<0,0001

\*Здесь и далее в табл. 2: Ме – медиана.

Критерии включения в исследование.

1. Пациенты с СР и МФА, которые получали следующие варианты МАТ:

- АСК в комбинации с «сосудистой дозой» ривароксана 2,5 мг 2 раза в сутки (31,8%);
- АСК в комбинации с клопидогрелом 75 мг/сут после плановой реваскуляризации миокарда (ЧКВ или коронарного шунтирования) и завершения обязательного периода двойной антитромбоцитарной терапии (24,8%).

Критерием МФА стало гемодинамически значимое поражение (>50%) как минимум двух коронарных артерий и артерий любого периферического сосудистого бассейна.

2. Пациенты, которые перенесли плановое ЧКВ и имели сопутствующую ФП, получающие прямые оральные антикоагулянты в лечебной дозе в комбинации с антиагрегантной терапией (43,4%). Среди данной группы 43% больных имели сопутствующий МФА.

Запланированный период МАТ составлял 12 мес [интерквартильный размах – ИКР 9,0; 18,0]. Наблюдение за пациентами предусматривало их анкетирование по телефону 1 раз в 1–3 мес, а также плановые визиты в клинику 1 раз в 3–6 мес. Анализ исходов больных выполняли путем телефонного опроса или во время визита в клинику.

Критериями исключения стали противопоказания к антикоагулянтной и антиагрегантной терапии: для больных с ФП – анамнез внутримозгового кровоизлияния, геморрагический диатез, уровень тромбоцитов <90×10<sup>9</sup>/л, анемия неясного генеза (уровень гемоглобина <10 г/дл), тяжелая печеночная недостаточность (класс В–С по Чайлду–Пью), клиренс креатинина <30 мл/мин по формуле Cockcroft–Gault; для больных с МФА – все перечисленное, а также анамнез лакунарного инсульта, недавнее (<6 мес) желудочно-кишечное кровотечение. Не включали больных с недавними (<12 мес назад) эпизодами ОКС, ишемического инсульта (ИИ)/транзиторной ишемической атаки, венозными тромбозами/эмболиями осложненными (ВТЭО), а также пациентов с известными данными об активном онкологическом заболевании.

В соответствии с целью исследования первичной конечной точкой (КТ) явились геморрагические осложнения (ГО) 2–5-го типа по классификации тяжести кровотечений Bleeding Academic Research Consortium (BARC).

Дополнительно учитывали ГО, включающие сердечно-сосудистую смерть, ИИ, ВТЭО, тромбоз периферических артерий, ОКС.

Все пациенты имели доказанную стабильную ИБС с многососудистым поражением коронарного русла (документированные с помощью ангиографии стенозы в 2 коронарных артериях и более либо анамнез многососудистого ЧКВ или коронарного шунтирования).

Поражение периферических артерий документировали данными дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий и артерий подвздошно-бедренного сегмента, а также определением лодыжечно-плечевого индекса.

На этапе включения у всех пациентов осуществляли забор образцов плазмы крови с целью определения GDF-15, что осуществляли методом иммуноферментного анализа (“GDF-15/MIC-1 Human ELISA” производства “BioVendor”), диапазон калибровки составил 22–4480 пг/мл, референсные значения – 396–705 пг/мл в зависимости от пола и возраста.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в регистре и сбор соответствующей информации. Все назначения АТ осуществляли в рамках действующих клинических рекомендаций [6]. Дополнительных согласий на прием АТ не требовалось.

### Статистическая обработка

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью статистического пакета программы Statistica 10.0, MedCalc 10,0 и GraphPad Prism 8,0. Для оценки непараметрических количественных признаков приводили медиану и ИКР. Для оценки достоверности межгрупповых различий использовали критерий хи-квадрат Пирсона и критерий Стьюдента, а для определения прогностической значимости показателей – модели логистической регрессии (ЛР), для которых приводили отношение шансов (ОШ) и их 95% доверительные интервалы (ДИ). Построение кривых выживаемости выполнено с помощью метода Каплана–Мейера, для сравнения которых использовали логранговый критерий. Статистически значимыми признавали значения при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Большинство включенных в исследование пациентов были мужчинами и имели артериальную гипертензию (АГ). Медиана возраста составила 68 лет [62; 75]. Около 1/3 человек страдали сахарным диабетом (СД), а также имели периферический

атеросклероз (ПА)  $\geq 2$  сосудистых бассейнов (СБ). Инфаркт миокарда (ИМ) перенесли в прошлом 1/2 больных, а у каждого 4-го пациента выявлена хроническая СН со снижением фракции выброса (ФВ)  $< 50\%$ , являвшаяся исходом предшествующего ИМ. Учитывая заведомую гетерогенность включенных в исследование пациентов, мы условно разделили их на 3 группы: пациенты с МФА, получающие двойную АТ (АСК в комбинации с «сосудистой дозой» ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки и клопидогрелом); пациенты с ФП; пациенты с ФП, имеющие сопутствующий МФА (см. табл. 1). Как мы видим, по сравнению с больными с СР пациенты с ФП были старше, чаще переносили в прошлом инсульт и имели более высокую частоту факторов риска (ФР), в первую очередь АГ и хронической болезни почек (ХБП). Наиболее неблагоприятной в отношении «бремени» сопутствующих заболеваний и ФР являлась группа больных с ФП+МФА. Так, в данной группе преобладали пожилые мужчины, перенесшие в прошлом ИМ, а 1/4 пациентов данной группы имели ИИ в анамнезе.

При анализе всех включенных больных медиана уровня GDF-15 составила 1185,0 пг/мл [850,0; 1680,0]. Мы сочли разумным осуществить поиск клинических показателей, связанных с повышением GDF-15. Как показано на рис. 1, уровень GDF-15 не различался в подгруппах больных, имевших только ФП или МФА. У пациентов с ФП и сопутствующим МФА уровень был достоверно выше ( $p=0,0022$ ), чем у первых 2 категорий больных: медиана 1446,0 пг/мл против 1187 пг/мл и 1126,5 пг/мл соответственно.

Значительное повышение уровня GDF-15 у больных с ФП+МФА могло быть обусловлено большим «бременем ФР», характерным для сочетания 2 патологий (см. табл. 1). Для подтверждения данной гипотезы выполнен поиск клинических показателей (КП), при наличии которых можно было бы ожидать более высоких значений GDF-15. При проведении однофакторного и многофакторного анализа в качестве «отрезного значения» выбран уровень медианы GDF-15 – 1185,0 пг/мл.

Как видно из табл. 2, среди пациентов с высоким уровнем GDF-15 (выше медианы) чаще встречаются пожилые, имеющие СД, ХБП, ФП, в том числе с сопутствующим МФА. Все приведенные показатели, продемонстрировавшие значимость в однофакторном анализе, включены в

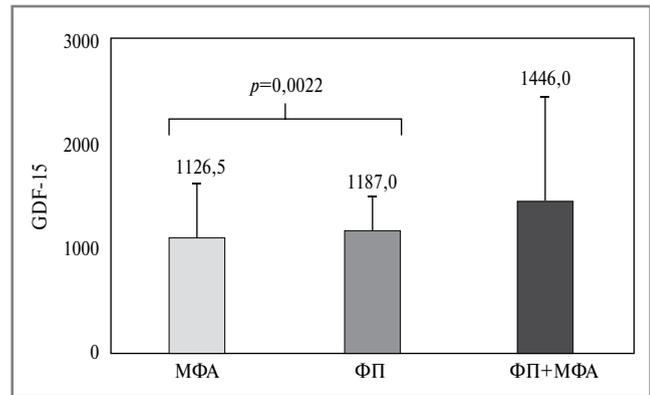


Рис. 1. Уровень GDF-15 в подгруппах больных, сформированных в зависимости от наличия ФП и/или МФА.

Fig. 1. The level of GDF-15 in subgroups of patients, formed depending on the presence of atrial fibrillation and/or multifocal atherosclerosis.

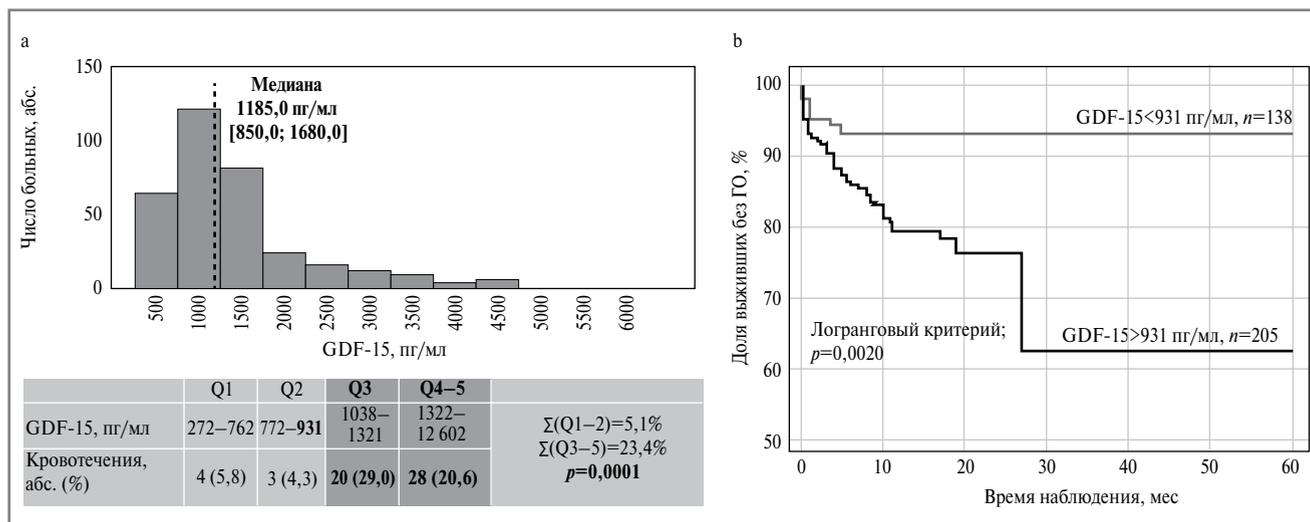
процедуру многофакторной ЛР, по результатам которой связь с повышением GDF-15 показана для СД (ОШ 4,41, 95% ДИ 2,59–7,48;  $p<0,0001$ ), ХБП (ОШ 3,93, 95% ДИ 2,30–6,71;  $p<0,0001$ ). Интересно, что рассмотренное сочетание ФП с МФА сохранило самостоятельную значимость и в многофакторной модели с поправкой на указанные КП (ОШ 2,33, 95% ДИ 1,26–4,31;  $p=0,0069$ ).

Медиана периода наблюдения составила 12 мес [ИКР 9,0; 18,0]. За приведенное время суммарная частота больших и клинически значимых кровотечений (BARC 2–3) составила 16% ( $n=55$ ), в том числе BARC 2 (геморрагии, требующие диагностических исследований, госпитализации или хирургического лечения) – 46, BARC 3 (сопровождающиеся анемией, требующие выполнения гемотрансфузии, хирургического вмешательства, внутривенного введения вазоактивных веществ) – 9. Фатальных кровотечений BARC 5 не выявлено. В 42% ( $n=23$ ) случаев регистрировали желудочно-кишечные кровотечения, в 31% ( $n=17$ ) – обильные носовые кровотечения, в 15% ( $n=8$ ) – развитие гематурии, в 7% ( $n=4$ ) – подкожные гематомы, в 5% ( $n=3$ ) – кровоизлияние в склеру глаза.

Таблица 2. Частота встречаемости клинических ФР в зависимости от уровня GDF-15, абс. (%)

Table 2. Prevalence of clinical risk factors depending on GDF-15 level, abs. (%)

Показатель	GDF-15 $\geq 1185,0$ пг/мл, $n=171$	GDF-15 $< 1185,0$ пг/мл, $n=172$	$p$
Мужчины	126 (73,7)	123 (71,5)	0,6524
Возраст $> 65$ лет	97 (56,7)	69 (40,1)	0,0021
АГ	164 (95,9)	156 (90,7)	0,0542
СД	75 (43,86)	29 (16,9)	$< 0,0001$
ХБП	72 (42,1)	28 (16,3)	$< 0,0001$
ИМ в анамнезе	88 (51,5)	84 (48,8)	0,6274
Хроническая СН с ФВ $< 50\%$	49 (28,6)	35 (20,3)	0,0741
ИИ/системные эмболии в анамнезе	33 (19,3)	22 (12,8)	0,1010
ПА $\geq 2$ СБ	56 (32,75)	46 (26,74)	0,2245
ФП	85 (49,71)	64 (37,21)	0,0197
ФП+МФА	42 (24,6)	22 (12,8)	0,0052



**Рис. 2.** Уровень GDF-15 и кровотечения у больных, получающих МАТ [квнтильный анализ] (а); доля больных, переживших период наблюдения без развития кровотечений, в группах с уровнем GDF-15 > и ≤931 пг/мл [кривые Каплана–Мейера] (б).

**Fig. 2.** The level of GDF-15 and bleeding in patients receiving MAT [quintile analysis] (a); the proportion of patients who survived the follow-up period without bleeding in groups with GDF-15 levels >931 pg/mL and ≤931 pg/mL [Kaplan–Meier curves] (b).

**Таблица 3.** Клинические и лабораторные ФР, ассоциированные с развитием кровотечений у больных, получавших МАТ (n=343)

**Table 3.** Clinical and laboratory FRs associated with bleeding in patients treated with MAT (n=343)

ФР	ОШ (95% ДИ)	p
Уровень GDF-15>931 пг/мл	2,65 (1,11–6,30)	0,0275
ХБП	1,92 (1,03–3,60)	0,0401
ФП	2,61 (1,41–4,83)	0,0023

Частота ТО (напомним, что учитывали только «жесткие» КТ – документированный ОКС, ИИ, ВТЭО) составила 4,1% (n=14). Принимая во внимание то, что в структуре неблагоприятных исходов преобладали кровотечения, дальнейший анализ посвящен именно КТ безопасности.

По данным квинтильного анализа значения GDF-15 в 3 верхних квинтилях распределения признака (отрезное значение >931 пг/мл) ассоциировано с большей частотой кровотечений: 23,2% против 5,1%; p=0,0001 (рис. 2, а). При построении актуарных кривых Каплана–Мейера (рис. 2, б) доля пациентов, проживших весь период наблюдения без развития значимых кровотечений, оказалась достоверно меньше в группе пациентов с уровнем GDF-15>931 пг/мл: 0,79 против 0,94 (логранговый критерий; p=0,0020). При этом «прирост» кровотечений у больных с высоким уровнем GDF-15 наблюдали практически сразу – в ближайшие месяцы от момента включения, а расхождение кривых, отражающих свободу от кровотечений, происходило на протяжении всего периода наблюдения.

Значимость высокого уровня GDF-15 в отношении развития кровотечений требовала подтверждения в рамках многофакторного анализа. Помимо GDF-15 в модель ЛР включены клинические факторы, продемонстрировавшие связь с данным показателем в нашем исследовании. Независимыми предикторами кровотечений стали уровень

GDF-15>943 пг/мл (ОШ 2,65, 95% ДИ 1,11–6,30; p=0,0275), ФП (ОШ 2,61, 95% ДИ 1,41–4,83; p=0,0023), ХБП (ОШ 1,92, 95% ДИ 1,03–3,60; p=0,0401); табл. 3. Клинические факторы, выявлявшие повышение GDF-15 (ФП и ХБП), одновременно определяли и риск развития кровотечений, при этом высокий уровень обсуждаемого маркера сохранял прогностическую значимость и в многофакторной модели после введения «поправки» на клинические ФР.

### Обсуждение

Известно, что почти 1/3 больных с ИБС характеризуются сопутствующим МФА, а также не менее 10–15% пациентов с коронарной болезнью сердца имеют сопутствующую ФП и могут нуждаться в выполнении ЧКВ [10, 11]. Соответственно, значительная часть стабильных больных с ИБС требуют назначения того или иного варианта МАТ, призванной уменьшить частоту ТО, но при этом увеличивающей РК [6–8]. По нашим данным, частота больших и клинически значимых кровотечений на протяжении 12 мес наблюдения у больных, принимающих МАТ, оказалась ожидаемо высокой – 16%, что согласуется с данными других крупных регистров и исследований [9, 12–14].

Высокая частота кровотечений делает очевидной необходимость совершенствования подходов к стратификации ГР, в том числе путем дополнительного учета ЛП. В течение последнего десятилетия многие исследователи возлагают большие надежды на изученный нами GDF-15, учитывая его вовлеченность в разнообразные патофизиологические процессы.

По нашим данным, медиана уровня GDF-15 была выше «референсных норм» (396–705 пг/мл в зависимости от пола и возраста) и составила 1185,0 пг/мл, что близко к значениям данного показателя при ИБС и ФП в других крупных исследованиях [1]. Как известно, высокий уровень GDF-15 традиционно ассоциируется с процессами клеточного апоптоза и воспаления, интенсивность которых нарастает пропорционально увеличению «бремени ФР» атеротромботического процесса. Повышение GDF-15 отражает и эндотелиальную дисфункцию, особенно выраженную у больных МФА, имеющих большую

площадь атеросклеротического поражения сосудистой стенки. Все это логично объясняет факт повышения GDF-15 у коморбидных пациентов, имевших показания к МАТ в нашем исследовании.

Следует особо подчеркнуть, что уровень GDF-15 был в почти в 1,5 раза выше при ФП+МФА – 1446 пг/мл. С одной стороны, это объясняется большей частотой встречаемости сопутствующего СД и ХБП, продемонстрировавших связь с повышением GDF-15 в нашей работе (см. табл. 2). С другой стороны, наличие ФП+МФА сохраняло значимость в отношении повышенного GDF-15 и в модели ЛР, учитывающей данные КП. Можно полагать, что в результате «суммации» ФР увеличение GDF-15 в кровотоке оказывается более значительным, чем при действии каждого из них по отдельности.

Не вызывающая сомнений взаимосвязь GDF-15 с коморбидностью и тяжестью клинического состояния пациентов логично объясняет ассоциации данного ЛП с теми или иными прогноз-определяющими исходами при различной сердечно-сосудистой патологии. В литературе обсуждают возможное влияние генотипа/гаплотипа GDF-15 как на уровень данного показателя в плазме, так и на исходы [15], однако подобный генетический анализ в нашей работе не проводили. В большинстве исследований авторы обращали внимание прежде всего на увеличение риска смерти и ТО, в том числе у больных с ИБС и ФП, имеющих высокий уровень GDF-15 [1, 16]. В нашей работе преобладали не тромбозы, а большие и клинически значимые кровотечения, и мы в свою очередь обнаружили, что GDF-15 достоверно ассоциирован именно с приведенными событиями.

Связь высокого уровня GDF-15 с кровотечениями может иметь много объяснений. Мы уже говорили о том, что высокие значения данного показателя могут отражать повреждение и/или нарушение функции эндотелия. Очевидными следствиями дисфункции эндотелия являются утрата сосудистой стенкой защитных свойств и повышение проницаемости, что неизбежно приводит к увеличению ГР в условиях интенсификации АТ. Мы также показали ассоциацию GDF-15 с пожилым возрастом, диабетом, ХБП-факторами, одновременно отражающими не только ишемический риск, но и РК, что еще раз демонстрирует большие трудности в создании шкал, предсказывающих исключительно ишемические и, напротив, геморрагические события. При сопоставлении литературных данных и результатов нашей работы создается впечатление, что «отрезные значения» GDF-15, предсказывающие тромбозы и смертельные исходы, выше, нежели кровотечения (1800 пг/мл против 1381 пг/мл), однако подтвердить приведенное предположение будет возможно в рамках единого исследования, обладающего достаточной мощностью в отношении всех интересующих нас КТ [1, 16].

Таким образом, говоря о GDF, как, впрочем, и о многих других клинических ФР и шкалах риска, речь может идти о некой универсальной модели, предсказывающей развитие любых прогноз-определяющих негативных исходов, характер которых (тромбозы или кровотечения) определяется, в том числе, контингентом больных и особенностями проводимой терапии. Повторим, что в нашей когорте стабильных пациентов, получающих МАТ, закономерным образом

преобладали кровотечения, что позволило нам продемонстрировать прогностическую значимость GDF-15 именно в отношении данных исходов.

## Заключение

Назначение АТ определяет прогноз больных с ИБС. Наиболее сложным является выбор оптимального режима АТ у пациентов, имеющих одновременно высокий риск тромбозов и РК. Известно, что в отношении таких больных возможности традиционных клинических шкал ограничены. Одним из путей представляется поиск «идеального» биомаркера, на роль которого за последнее десятилетие претендовали многие показатели, отражающие нарушения в системе свертывания крови и фибринолиза, процессы воспаления, апоптоза. Выявленная связь уровня GDF-15, маркера окислительного стресса и воспаления, с развитием кровотечений у больных с ИБС, имеющих показания к различным вариантам МАТ, делает его крайне перспективным для дальнейшего изучения с целью определения отдельных отрезных значений для ТО и ГО.

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

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

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

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

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

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

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

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

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» на заседании 253 от 27.01.2020. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Chazov National Medical Research Center of Cardiology (session 253 dated 27.01.2020). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

**Список сокращений**

АГ – артериальная гипертония  
 АСК – ацетилсалициловая кислота  
 АТ – антитромботическая терапия  
 ВТЭО – венозные тромбоемболические осложнения  
 ГО – геморрагические осложнения  
 ГР – геморрагический риск  
 ДИ – доверительный интервал  
 ИБС – ишемическая болезнь сердца  
 ИИ – ишемический инсульт  
 ИКР – интерквартильный размах  
 ИМ – инфаркт миокарда  
 КП – клинический показатель  
 КТ – конечная точка  
 ЛП – лабораторный показатель  
 ЛР – логистическая регрессия  
 МАТ – многокомпонентная антитромботическая терапия  
 МФА – мультифокальный атеросклероз  
 ОКС – острый коронарный синдром

ОШ – отношение шансов  
 ПА – периферический атеросклероз  
 РЕГАТА – РЕГистр Анти тромботической Терапии  
 РК – риск кровотечений  
 СБ – сосудистый бассейн  
 СД – сахарный диабет  
 СН – сердечная недостаточность  
 СР – синусовый ритм  
 ТО – тромботические осложнения  
 ФВ – фракция выброса  
 ФП – фибрилляция предсердий  
 ФР – фактор риска  
 ХБП – хроническая болезнь почек  
 ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство  
 VARC (Bleeding Academic Research Consortium) – классификация тяжести кровотечений  
 GDF-15 (Growth Differentiation Factor) – ростовой фактор дифференцировки 15

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

- Wollert KC, Kempf T, Wallentin L. Growth Differentiation Factor 15 as a Biomarker in Cardiovascular Disease. *Clin Chem*. 2017;63(1):140-51. DOI:10.1373/clinchem.2016.255174
- Xu X, Li Z, Gao W. Growth differentiation factor 15 in cardiovascular diseases: from bench to bedside. *Biomarkers*. 2011;16(6):466-75. DOI:10.3109/1354750X.2011.580006
- Кривошеева Е.Н., Кропачева Е.С., Добровольский А.Б., и др. Ростовой фактор дифференцировки-15 и риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий после планового чрескожного коронарного вмешательства. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4457 [Krivosheeva EN, Kropacheva ES, Dobrovolsky AB, et al. Growth differentiation factor 15 and the risk of cardiovascular events in patients with atrial fibrillation after elective percutaneous coronary intervention. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4457 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4457
- Федоткина Ю.А., Комаров А.Л., Добровольский А.Б., и др. Маркеры повреждения эндотелия, активации гемостаза и неоангиогенеза у больных активным раком и мультифокальным атеросклерозом: общие черты и особенности. *Атеротромбоз*. 2022;12(2):64-78 [Fedotkina YuA, Komarov AL, Dobrovolsky AB, et al. Markers of coagulation and inflammation and adverse events in patients with active cancer and atherosclerosis: common features and differences. *Atherothrombosis*. 2022;12(2):64-78 (in Russian)]. DOI:10.21518/2307-1109-2022-12-2-64-78
- Arkoumani M, Papadopoulou-Marketou N, Nicolaidis NC, et al. The clinical impact of growth differentiation factor-15 in heart disease: A 2019 update. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020;57(2):114-25. DOI:10.1080/10408363.2019.1678565
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425
- Российское кардиологическое общество. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076 [Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076 (in Russian)]. DOI:10.15829/29/1560-4071-2020-4076
- Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(4):3235 [Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(4):3235 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2022-3235
- van Rein N, Heide-Jørgensen U, Lijfering WM, et al. Major Bleeding Rates in Atrial Fibrillation Patients on Single, Dual, or Triple Antithrombotic Therapy. *Circulation*. 2019;139(6):775-86. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036248
- Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295(2):180-9. DOI:10.1001/jama.295.2.180
- Lemesle G, Ducrocq G, Elbez Y, et al. Vitamin K antagonists with or without long-term antiplatelet therapy in outpatients with stable coronary artery disease and atrial fibrillation: Association with ischemic and bleeding events. *Clin Cardiol*. 2017;40(10):932-9. DOI:10.1002/clc.22750
- Ducrocq G, Wallace JS, Baron G, et al. Risk score to predict serious bleeding in stable outpatients with or at risk of atherothrombosis. *Eur Heart J*. 2010;31(10):1257-65. DOI:10.1093/eurheartj/ehq021
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1319-30. DOI:10.1056/NEJMoa1709118
- Gargiulo G, Goette A, Tijssen J, et al. Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. *Eur Heart J*. 2019;40(46):3757-67. DOI:10.1093/eurheartj/ehz732
- Hsu LA, Wu S, Juang JJ, et al. Growth Differentiation Factor 15 May Predict Mortality of Peripheral and Coronary Artery Diseases and Correlate with Their Risk Factors. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:9398401. DOI:10.1155/2017/9398401
- Xie S, Lu L, Liu L. Growth differentiation factor-15 and the risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality: A meta-analysis of prospective studies. *Clin Cardiol*. 2019;42(5):513-23. DOI:10.1002/clc.23159

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.01.2024



OMNIDOCTOR.RU

# Эффективность и безопасность левелимаба в лечении пациентов с ревматоидным артритом

Е.В. Болотова<sup>✉1</sup>, Е.В. Яковлева<sup>2</sup>, Е.К. Ильиных<sup>2</sup>, Т.А. Рассовская<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского», Россия

## Аннотация

**Цель.** Оценка эффективности и безопасности терапии левелимабом у пациентов с ревматоидным артритом (РА) высокой и умеренной степени активности в реальной клинической практике.

**Материалы и методы.** Проспективное наблюдательное исследование (срок – 6 мес) с участием 35 пациентов с РА (29 женщин и 6 мужчин, средний возраст 53,17±13,2 года), проходивших лечение в ГБУЗ «НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского» г. Краснодара. Всем пациентам, включенным в исследование, был назначен препарат левелимаб (Илсира).

**Результаты.** Уже через 1 мес наблюдения отмечалось снижение клинико-лабораторной активности процесса в виде уменьшения числа болезненных суставов – 17,0 (14,0; 20,0) vs 8,0 (6,0; 10,0);  $p=0,000001$ , числа припухших суставов – 3,0 (2,0; 4,0) vs 0,0 (0,0; 0,0);  $p=0,000002$ , снижения интенсивности болевого синдрома по Визуальной аналоговой шкале – 60,0 (60,0; 70,0) мм vs 30,0 (20,0; 40,0) мм ( $p=0,000001$ ). Также к концу 1-го месяца терапии отмечено снижение индексов клинической активности DAS28-СОЭ на 43%, SDAI на 60%, CDAI на 55%. Отмечена положительная динамика лабораторных показателей — уменьшение скорости оседания эритроцитов на 76%, уровня С-реактивного белка на 98%. К 6-му месяцу терапии зафиксировано снижение ревматоидного фактора на 36%, антител к циклическому цитруллинированному пептиду – на 11%, однако их динамика не достигла статистической значимости. К концу 4-й недели лечения у 24 (68,6%) пациентов отмечено повышение уровня общего холестерина крови – 5,1 (3,91; 6,0) ммоль/л vs 6,1 (4,99; 7,07) ммоль/л ( $p=0,000006$ ), при этом у 11 (45,8%) пациентов данной группы отмечался исходно повышенный уровень холестерина (6,4±0,6 ммоль/л). У 5 (14,3%) пациентов на 4-й неделе зафиксировано повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) – 17,0 (11,0; 25,0) Ед/л vs 32,0 (22,0; 43,0) Ед/л ( $p=0,000062$ ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) – 19,0 (14,0; 24,0) Ед/л vs 25,0 (18,0; 36,0) Ед/л ( $p=0,000171$ ), у 1 (2,85%) пациента отмечено повышение АЛТ и АСТ выше нормы (АЛТ – 144 Ед/л, АСТ 52 – Ед/л), что потребовало отмены левелимаба. У 2 (5,7%) пациентов к концу 4-й недели зарегистрировано снижение абсолютного числа нейтрофилов – 3,2 (2,6; 4,0)×10<sup>9</sup>/л vs 2,3 (2,0; 2,5)×10<sup>9</sup>/л ( $p=0,002$ ), что не требовало отмены лечения, так как число клеток сохранялось более 1×10<sup>9</sup>/л. На фоне терапии левелимабом 162 мг подкожно 1 раз в неделю доля пациентов, принимающих преднизолон, снизилась с 46% на момент начала терапии до 11% к концу 6-го месяца терапии.

**Заключение.** Левелимаб является высокоэффективным препаратом для лечения пациентов с РА высокой и средней степени активности, имеет благоприятный профиль переносимости и безопасности.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, левелимаб (Илсира), ингибитор рецептора интерлейкина-6, генно-инженерная биологическая терапия

**Для цитирования:** Болотова Е.В., Яковлева Е.В., Ильиных Е.К., Рассовская Т.А. Эффективность и безопасность левелимаба в лечении пациентов с ревматоидным артритом. Терапевтический архив. 2024;96(7):690–694. DOI: 10.26442/00403660.2024.07.202907

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Введение

Ревматоидный артрит (РА) – это иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание, проявляющееся прогрессирующим деструктивным процессом в суставах, а также широким спектром системных проявлений. РА является одним из наиболее часто встречающихся и тяжелых ревматических аутоиммунных заболеваний, приводящих к инвалидизации пациентов, что требует своевременного эффективного лечения [1, 2].

Важнейшую роль в развитии локальных и системных проявлений РА играет интерлейкин-6 (ИЛ-6). Под его действием происходят синовиальное воспаление, костная деструкция, стимуляция синтеза белков острой фазы

воспаления, В-клеточных аутоантител, а также развитие системных проявлений РА [3, 4]. ИЛ-6 взаимодействует со специфическими рецепторами на мембранах различных клеток, а также с циркулирующими растворимыми рецепторами, в результате чего за счет активации сигнальных систем возникает каскад воспалительных реакций [5].

Левелимаб – российский оригинальный препарат, входящий в группу моноклональных антител к рецептору интерлейкина-6 (ИЛ6Р), зарегистрированный для лечения РА умеренной и высокой степени активности у взрослых и патогенетической терапии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [6, 7]. Механизм действия левелимаба основан на угнетении запуска провоспалительного каскада, подавление

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Болотова Елена Валентиновна** – д-р мед. наук, проф. каф. терапии №1 фак-та повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ. E-mail: bolotowa\_e@mail.ru

**Яковлева Евгения Викторовна** – канд. мед. наук, врач-ревматолог высшей квалификационной категории консультативно-диагностической поликлиники ГБУЗ «НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского», гл. внештат. специалист-ревматолог Минздрава Краснодарского края

**Ильиных Екатерина Константиновна** – врач-ревматолог ревматологического отделения ГБУЗ «НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского»

**Рассовская Татьяна Анатольевна** – зав. ревматологическим отделением ГБУЗ «НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского»

✉ **Elena V. Bolotova.** E-mail: bolotowa\_e@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6257-354X

**Evgeniya V. Jakovleva.** ORCID: 0000-0003-3428-6425

**Ekaterina K. Ilinykh.** ORCID: 0009-0005-2283-0173

**Tatiana A. Rassovskaya.** ORCID: 0009-0008-6575-1274

## Efficacy and safety of levilimab in the treatment of patients with rheumatoid arthritis

Elena V. Bolotova<sup>✉1</sup>, Evgeniya V. Jakovleva<sup>2</sup>, Ekaterina K. Ilinykh<sup>2</sup>, Tatiana A. Rassovskaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;

<sup>2</sup>Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital, Krasnodar, Russia

### Abstract

**Aim.** Evaluation in real clinical practice of the effectiveness and safety of levilimab therapy in patients with highly and moderately active rheumatoid arthritis (RA).

**Materials and methods.** A prospective observational study (6 months) involving 35 patients with RA (29 women and 6 men, mean age 53.17±13.2 years) who were treated at the Ochapovsky Regional Clinic Hospital of Krasnodar Region. All patients included in the study were prescribed the drug levilimab (Ilsira).

**Results.** After 1 month of observation, there was a decrease in the clinical and laboratory activity of the process in the form of a decrease in the number of painful joints – 17.0 (14.0; 20.0) vs 8.0 (6.0; 10.0);  $p=0.000001$ , number of swollen joints – 3.0 (2.0; 4.0) vs 0.0 (0.0; 0.0);  $p=0.000002$ , reduction in pain intensity according to visual analog scale – 60.0 (60.0; 70.0) mm vs 30.0 (20.0; 40.0) mm ( $p=0.000001$ ). Also, by the end of the first month of therapy, there was a decrease in clinical activity indices DAS28-ESR by 43%, SDAI by 60%, CDAI by 55%. Positive dynamics of laboratory parameters were noted – a decrease in erythrocyte sedimentation rate by 76%, a decrease in C-reactive protein level by 98%. By the 6th month of therapy, a decrease in RF by 36% and ACCP by 11% was recorded, but the dynamics of these indicators did not reach statistical significance. By the end of 4 weeks of treatment, 24 (68.6%) patients showed an increase in the level of total blood cholesterol – 5.1 (3.91; 6.0) mmol/L vs 6.1 (4.99; 7.07) mmol/L ( $p=0.000006$ ), while 11 (45.8%) patients from this group had initially elevated cholesterol levels (6.4±0.6 mmol/L). In 5 (14.3%) patients, an increase in alanine aminotransferase (ALT) was recorded in the 4th week – 17.0 (11.0; 25.0) U/L vs 32.0 (22.0; 43.0) U/L ( $p=0.000062$ ) and aspartate aminotransferase (AST) – 19.0 (14.0; 24.0) U/L vs 25.0 (18.0; 36.0) U/L ( $p=0.000171$ ), in 1 (2.85%) of the patient, an increase in ALT and AST above normal was noted (ALT 144 U/L, AST 52 U/L), which required discontinuation of levilimab. In 2 (5.7%) patients, by the end of the 4th week a decrease in the absolute number of neutrophils was registered – 3.2 (2.6; 4.0)×10<sup>9</sup>/L vs 2.3 (2.0; 2.5)×10<sup>9</sup>/L ( $p=0.002$ ), which did not require discontinuation of treatment, since the number of cells remained more than 1×10<sup>9</sup>/L. During treatment with levilimab 162 mg subcutaneously once a week, the proportion of patients taking prednisolone decreased from 46% at the start of therapy to 11% at the end of 6 months of therapy.

**Conclusion.** Levilimab is a highly effective drug for the treatment of patients with highly and moderately active RA and has a favorable tolerability and safety profile.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, levilimab (Ilsira), interleukin 6 receptor inhibitor, genetically engineered biological therapy

**For citation:** Bolotova EV, Jakovleva EV, Ilinykh EK, Rassovskaya TA. Efficacy and safety of levilimab in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(7):690–694. DOI: 10.26442/00403660.2024.07.202907

нии активации антигенпрезентирующих клеток, моноцитов и макрофагов, T- и В-лимфоцитов, фибробластов, а также ингибирования синтеза других провоспалительных цитокинов, что реализуется благодаря связыванию левилимаба как с мембранными, так и с растворимыми рецепторами ИЛ-6\*.

В многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях II фазы AURORA и III фазы SOLAR оценены эффективность и безопасность левилимаба в сочетании с метотрексатом у пациентов с активным РА. Доказано, что терапия левилимабом в дозе 162 мг превосходит по эффективности плацебо при назначении в режиме 1 раз в неделю, а также 1 раз в 2 недели. По данным II фазы исследования AURORA ответ ACR20 на 12-й неделе был достигнут у 77,1 и 57,1% пациентов при режиме дозирования левилимаба 162 мг 1 раз в неделю и 162 мг 1 раз в 2 недели соответственно, что превышало данный показатель в группе плацебо (17,1%) [8]. По результатам исследования III фазы SOLAR, показатель превосходства эффективности левилимаба над плацебо составил 30,1% для показателя ответа ACR20 на 12-й неделе [9].

**Цель исследования** – оценить в реальной клинической практике эффективность и безопасность терапии левилимабом у пациентов с РА высокой и умеренной степени активности.

### Материалы и методы

В исследование включены 35 пациентов, в том числе 6 мужчин и 29 женщин (средний возраст 53,17±13,2 года) с достоверно установленным диагнозом РА согласно критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (American College

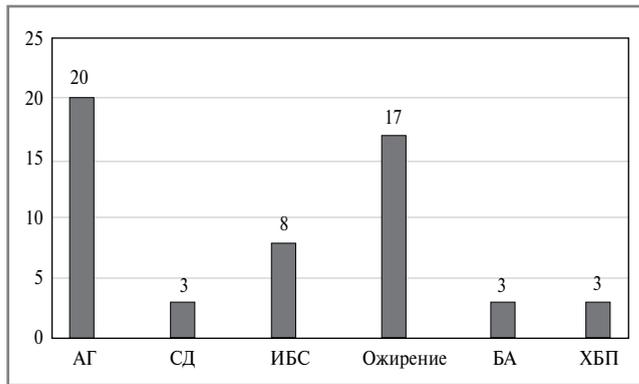
### Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с РА, Me (25-й; 75-й перцентили)

Table 1. Clinical presentation of patients with rheumatoid arthritis (RA), Me (25th; 75th percentiles)

Признак	Значение
Стаж болезни, годы	11,0 (5,0; 17,0)
DAS 28-COЭ	6,0 (5,6; 6,6)
CDAI	34,0 (30,0; 42,0)
SDAI	37,7 (30,9; 43,6)
СОЭ, мм/ч	30,0 (17,0; 45,0)
СРБ, мг/л	8,5 (1,9; 24,6)
РФ, МЕд/мл	87,3 (29,9; 222,5)
АЦЦП, Ед/мл	75,2 (44,6; 175,84)
<i>Предшествующая терапия (дозы на момент начала терапии), мг</i>	
Метотрексат	15,0 (15,0; 25,0)
Лефлуномид	20,0 (20,0; 20,0)
Сульфасалазин	2,0 (2,0; 2,0)
Преднизолон	10,0 (5,0; 10,0)

of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology – ACR/EULAR) 2010 г. [10] (табл. 1). На момент начала терапии 16 пациентов имели II рентгенологическую стадию РА, 12 пациентов – III рентгенологическую стадию, 6 пациентов – IV рентгенологическую стадию и

\*Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению препарата Илсира (МНН: левилимаб).



**Рис. 1.** Распространенность сопутствующих заболеваний у пациентов с РА, %.

*Примечание.* АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, ИБС – ишемическая болезнь сердца, БА – бронхиальная астма, ХБП – хроническая болезнь почек.

**Fig. 1.** Prevalence of comorbidities in patients with RA, % of patients.

1 пациент – I рентгенологическую стадию. Степень функциональной недостаточности опорно-двигательного аппарата соответствовала II ( $n=29$ ) и III ( $n=6$ ) функциональным классам. Большинство пациентов имели коморбидную патологию, преимущественно сердечно-сосудистые заболевания и ожирение (рис. 1).

Всем пациентам проводилась терапия левелимабом в разовой дозе 162 мг подкожно 1 раз в неделю на фоне базисной терапии метотрексатом ( $n=22$ ), лефлуномидом ( $n=8$ ), сульфасалазином ( $n=3$ ), 2 пациента не принимали базисные противовоспалительные препараты (БПВП) ввиду их плохой переносимости; 16 (46%) пациентов на момент начала терапии левелимабом принимали преднизолон в среднесуточной дозе 10,0 (5,0;10,0) мг.

Результаты проводимой терапии оценивались в динамике по данным клинических и лабораторных показателей через 1, 3 и 6 мес после начала терапии: число болезненных суставов (ЧБС), число припухших суставов (ЧПС), общая оценка состояния здоровья пациентом (ОСЗП), общая оценка состояния здоровья врачом, индексы DAS 28-COЭ (Disease Activity Score 28 с определением скорости оседания эритроцитов), SDAI (Simplified Disease Activity Index), CDAI (Clinical Disease

Activity Index), СОЭ (скорость оседания эритроцитов), СРБ (С-реактивный белок). С целью оценки возникновения и степени выраженности нежелательных явлений (НЯ) терапии левелимабом проводилось динамическое наблюдение за показателями общего анализа крови, биохимического анализа крови, в том числе общего холестерина (ОХС), аланинами-нотрансферазы (АЛТ), аспартатами-нотрансферазы (АСТ).

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Определение достоверности изменений показателей в динамике проводилось с использованием критерия Вилкоксона. Результаты представлены в виде медианы ( $Me$ ) с межквартильным размахом (25; 75-й перцентили), среднего значения ( $m$ ), стандартного отклонения ( $SD$ ). Статистически значимыми считались различия при значении  $p < 0,05$ .

## Результаты

На фоне терапии левелимабом в сочетании с препаратами базисной противовоспалительной терапии удалось достичь статистически значимого снижения клинико-лабораторной активности РА.

Так, на момент начала терапии ЧБС составляло 17,0 (14,0; 20,0). Отмечено статистически значимое снижение ЧБС: через 1 мес – до 8,0 (6,0; 10,0);  $p=0,000001$ , через 3 мес – до 4,0 (1,0; 8,0), через 6 мес – до 2,0 (0,0; 6,0). ЧПС на момент инициации терапии составляло 3,0 (2,0; 4,0). Через 1 мес зарегистрировано статистически значимое снижение ЧПС – 0,0 (0,0; 0,0);  $p=0,000002$ , через 3 и 6 мес ЧПС составило также 0,0 (0,0; 0,0).

ОСЗП по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ) при первом визите равнялась 60,0 (60,0; 70,0) мм. К концу 1-го месяца терапии отмечено статистически значимое изменение ОСЗП, сохраняющееся в течение всего периода наблюдения: снижение интенсивности болевого синдрома по ВАШ до 30,0 (20,0; 40,0) мм, через 3 мес данный показатель составил 20,0 (10,0; 30,0) мм, через 6 мес – 10,0 (0,0; 20,0) мм ( $p=0,000001$ ). Также отмечалось статистически значимое снижение индексов клинической активности (DAS28-COЭ, SDAI, CDAI),  $p=0,000001$  (табл. 2), снижение показателей лабораторной активности к концу 1-го месяца терапии левелимабом ( $p=0,000001$ ). Вместе с тем при сравнении лабораторных показателей в момент начала терапии и к 6-му месяцу от даты инициации терапии левелимабом статистически значимого снижения уровней как ревматоидного фактора (РФ) класса IgM – IgM РФ ( $p=0,456$ ), так

**Таблица 2.** Динамика клинико-лабораторных показателей у пациентов с РА на терапии левелимабом,  $Me$  (25; 75-й перцентили)

**Table 2.** Change over time of clinical and laboratory parameters in patients with RA during therapy with levilimab,  $Me$  (25th; 75th percentiles)

Показатель	Начало терапии	1-й месяц	3-й месяц	6-й месяц
ЧБС, $n$	17,0 (14,0; 20,0)	8,0 (6,0; 10,0)	4,0 (1,0; 8,0)	2,0 (0,0; 6,0)
ЧПС, $n$	3,0 (2,0; 4,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
ВАШ, мм	60,0 (60,0; 70,0)	30,0 (20,0; 40,0)	20,0 (10,0; 30,0)	10,0 (0,0; 20,0)
DAS28-COЭ	6,0 (5,6; 6,6)	3,4 (2,9; 4,35)	2,0 (1,5; 3,16)	1,6 (1,12; 2,6)
SDAI	37,7 (30,9; 43,6)	15,0 (8,0; 27,0)	8,0 (3,0; 12,0)	8,0 (0,0; 12,0)
CDAI	34,0 (30,0; 42,0)	15,0 (8,0; 27,0)	8,0 (3,0; 12,0)	8,0 (0,0; 12,0)
СОЭ, мм/ч	30,0 (17,0; 45,0)	7,0 (3,0; 12,0)	4,0 (2,0; 6,0)	3,0 (2,0; 6,0)
СРБ, мг/л	8,5 (1,9; 24,6)	0,12 (0,03; 0,27)	0,1 (0,04; 0,43)	0,09 (0,02; 0,29)
IgM РФ, МЕд/мл	85,6 (29,9; 222,5)	85,8 (41,6; 219,8)	61,4 (27,3; 137,0)	54,0 (20,9; 151,0)
АЦЦП, Ед/мл	75,2 (44,6; 175,84)	75,2 (44,6; 175,84)	69,06 (42,5; 164,0)	66,4 (42,9; 127,6)

и антител к циклическому цитруллинсодержащему пептиду – АЦЦП ( $p=0,315$ ) не выявлено (см. табл. 2).

На фоне терапии левилимабом у 25 (71,4%) пациентов отмечались НЯ, представленные отклонениями лабораторных показателей. К концу 4-й недели лечения у 24 (68,6%) пациентов отмечено повышение уровня ОХС [в начале терапии 5,1 (3,91; 6,0) ммоль/л, к концу 4-й недели – 6,1 (4,99; 7,07) ммоль/л;  $p=0,000006$ ], при этом у 11 (45,8%) пациентов из данной группы отмечался исходно повышенный уровень холестерина ( $6,4\pm 0,6$  ммоль/л). У 5 (14,3%) пациентов на 4-й неделе зафиксировано повышение АЛТ [в начале терапии – 17,0 (11,0; 25,0) Ед/л, к концу 4-й недели – 32,0 (22,0; 43,0) Ед/л;  $p=0,000062$ ] и АСТ (в начале терапии – 19,0 (14,0; 24,0) Ед/л, к концу 4-й недели терапии – 25,0 (18,0; 36,0) Ед/л;  $p=0,000171$ ), у 1 (2,85%) пациента отмечено повышение АЛТ и АСТ выше нормы (АЛТ – 144 Ед/л, АСТ – 52 Ед/л), что потребовало отмены левилимаба. У 2 (5,7%) пациентов к концу 4-й недели зарегистрировано снижение абсолютного числа нейтрофилов [в начале терапии –  $3,2 (2,6; 4,0)\times 10^9$ /л, к концу 4-й недели –  $2,3 (2,0; 2,5)\times 10^9$ /л;  $p=0,002$ ], что не требовало отмены лечения, так как число клеток сохранялось более  $1\times 10^9$ /л. Частота выявления данных НЯ, зарегистрированных к концу 4-й недели терапии, не увеличивалась на фоне продолжения терапии левилимабом.

Важно отметить, что на фоне терапии левилимабом удалось снизить дозу перорально принимаемого преднизолона [в начале терапии – 10,0 (5,0; 10,0) мг, к концу 6-го месяца терапии – 0,0 (0,0; 1,25) мг]; доля пациентов, принимающих преднизолон, снизилась с 46% на момент начала терапии до 11% к концу 6-го месяца терапии.

## Обсуждение

Полученные нами данные о положительном влиянии левилимаба на клинико-лабораторные показатели пациентов с РА сопоставимы с данными, полученными в исследовании А.И. Загребневой и соавт., показавших эффективность и безопасность левилимаба у пациентов, переключенных на него с других ингибиторов ИЛ6Р по немедицинским причинам, по результатам которого левилимаб продемонстрировал более высокую эффективность по сравнению с предшествующей терапией другими ингибиторами ИЛ6Р (тоцилизумаб, сарилумаб). Через 3 и 6 мес авторами также отмечено снижение ЧПС, ЧБС, ОСЗП по ВАШ, однако динамика показателей не достигала статистической значимости ( $p>0,2$ ), отмечалось статистически значимое снижение уровня СРБ через 3 мес после начала терапии левилимабом ( $p=0,01$ ) [11].

Результаты нашего исследования согласуются с ранее полученными данными о том, что на фоне терапии левилимабом 162 мг подкожно 1 раз в неделю происходит снижение клинико-лабораторной активности РА: отмечено снижение ЧБС, ЧПС, ВАШ, индексов активности DAS 28-СОЭ, SDAI, CDAI. По результатам лабораторных данных зафиксировано снижение уровня СРБ, что свидетельствует об ингибировании левилимабом ИЛ-6, снижение СОЭ. Как и в нашем ис-

следовании, авторами не отмечено статистически значимого снижения уровня IgM РФ и АЦЦП [8, 9, 11].

Зарегистрированные в нашем исследовании НЯ на фоне терапии левилимабом (повышение уровня ОХС, активности трансаминаз печени, нейтропения) были аналогичны лабораторным отклонениям в ранее проведенных исследованиях [8, 9, 11]. В подавляющем большинстве случаев (97%) эти изменения не требовали отмены терапии, на фоне продолжения терапии частота их возникновения не увеличивалась.

В исследовании SOLAR левилимаб применялся на фоне приема метотрексата, а его эффективность в виде монотерапии не изучалась, в связи с чем в настоящий момент рекомендовано назначать левилимаб в комбинации с метотрексатом и другими БПВП [12]. Следуя данным рекомендациям, большинство наших пациентов получали левилимаб в сочетании с метотрексатом и другими БПВП. Как и в ранее проведенных исследованиях, нам удалось существенно снизить дозу или отменить прием глюкокортикостероидов, что особенно важно для пациентов с сопутствующей патологией [11].

## Заключение

Таким образом, левилимаб является высокоэффективным препаратом для лечения пациентов с РА высокой и средней степени активности, имеет благоприятный профиль переносимости и безопасности.

**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. Е.В. Болотова – концепция статьи, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи; Е.В. Яковлева – дизайн исследования, сбор материала, редактирование; Е.К. Ильиных – написание текста, сбор и обработка материала; Т.А. Рассовская – сбор материала.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. E.V. Bolotova – the concept of the article, editing, approval of the final version of the article; E.V. Yakovleva – study design, data collection, editing; E.K. Ilyinykh – text writing; data collection and processing; T.A. Rassovskaya – data collection.

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

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

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

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

## Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АСТ – аспаргатаминотрансфераза  
АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду  
БПВП – базисный противовоспалительный препарат  
ВАШ – Визуальная аналоговая шкала  
ИЛ-6 – интерлейкин-6  
ИЛ6Р – моноклональное антитело к рецептору интерлейкина-6  
НЯ – нежелательное явление

ОСЗП – оценка состояния здоровья пациентом  
ОХС – общий холестерин  
РА – ревматоидный артрит  
РФ – ревматоидный фактор  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
СРБ – С-реактивный белок  
ЧБС – число болезненных суставов  
ЧПС – число припухших суставов

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ревматоидный артрит. Клинические рекомендации / Минздрав России. М. 2021 [Rheumatoidnyi artrit. Klinicheskie rekomendatsii / Minzdrav Rossii. Moscow. 2021 (in Russian)].
2. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023. DOI:10.1016/S0140-6736(16)30173-8. Erratum in: *Lancet*. 2016;388(10055):1984. PMID: 27156434.
3. Favalli EG. Understanding the Role of Interleukin-6 (IL-6) in the Joint and Beyond: A Comprehensive Review of IL-6 Inhibition for the Management of Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther*. 2020;7(3):473-516. DOI:10.1007/s40744-020-00219-2
4. Choy EH, De Benedetti F, Takeuchi T, et al. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(6):335-45. DOI:10.1038/s41584-020-0419-z
5. Насонов Е.Л., Ли́ла А.М. Ингиби́ция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):590-9 [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: Achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):590-9 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2017-590-599
6. Новиков П.И., Щеголева Е.М., Моисеев С.В. Эффективность и безопасность левелимаба, блокирующего рецепторы интерлейкина-6, в лечении ревматоидного артрита. *Клин фармакол тер*. 2021;30(4):36-43 [Novikov P, Shchegoleva E, Moiseev S. Efficacy and safety of levilimab, a monoclonal antibody to interleukin-6 receptors, in patients with rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther*. 2021;30(4):36-43 (in Russian)]. DOI:10.32756/0869-5490-2021-4-36-43
7. Новиков П.И., Бровко М.Ю., Шоломова В.И., и др. Левелимаб в лечении COVID-19. *Клин фармакол тер*. 2021;30(3):67-75 [Novikov P, Brovko M, Sholomova V, et al. Levilimab, a monoclonal antibody to IL-6 receptors, in COVID-19. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther*. 2021;30(3):67-75 (in Russian)]. DOI:10.32756/0869-5490-2021-3-67-75
8. Мазуров В.И., Зоткин Е.Г., Гайдукова И.З., и др. Эффективность и безопасность применения левелимаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом: результаты II фазы исследования AURORA. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):141-51 [Mazurov VI, Zotkin EG, Gaydukova IZ, et al. Efficacy and safety of levilimab in combination with methotrexate in subjects with rheumatoid arthritis: Results of phase II AURORA study. *Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):141-51 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2021-141-151
9. Мазуров В.И., Королев М.А., Пристром А.М., и др. Эффективность и безопасность левелимаба в сочетании с метотрексатом при лечении пациентов с активным ревматоидным артритом, устойчивым к монотерапии метотрексатом (двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы, SOLAR). *Современная ревматология*. 2021;15(4):13-23 [Mazurov VI, Korolev MA, Prystrom AM, et al. Effectiveness and safety of levilimab in combination with methotrexate in treatment of patients with active rheumatoid arthritis resistant to methotrexate monotherapy (double-blinded randomized placebo controlled phase III clinical study SOLAR). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):13-23 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2021-4-13-23
10. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569-81. DOI:10.1002/art.27584
11. Загребнева А.И., Симонова Е.Н., Мезенова Т.В., и др. Московский опыт применения ингибиторов рецептора интерлейкина 6 в терапии ревматоидного артрита в условиях пандемии COVID-19. *Современная ревматология*. 2022;16(6):73-9 [Zagrebneva AI, Simonova EN, Mezenova TV, et al. Interleukin 6 receptor inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis during the COVID-19 pandemic, Moscow experience. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(6):73-9 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2022-6-73-79
12. Новиков П.И., Кузнецова Е.И., Носова Н.Р., и др. Практические аспекты применения левелимаба, нового ингибитора рецептора интерлейкина-6, при ревматоидном артрите. *Клин фармакол тер*. 2022;31(4):40-7 [Novikov P, Kuznetsova E, Nosova N, et al. Practical issues in the use of levilimab, a novel interleukin-6 receptor inhibitor, in patients with rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther*. 2022;31(4):40-7 (in Russian)]. DOI:10.32756/0869-5490-2022-4-40-47

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.06.2024



OMNIDOCTOR.RU

# Клинический случай генерализованного амилоидоза (АТТР-амилоидоз) с прогредиентным течением хронической сердечной недостаточности

Д.П. Голубовская<sup>✉</sup>, Е.В. Дрень, А.В. Юркина, Т.Б. Печерина, О.Л. Барбараш

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

## Аннотация

Несмотря на наличие различных признаков амилоидоза сердца («красные флаги»), внедрение в рутинную практику новых неинвазивных методов диагностики (технология Speckle Tracking с помощью эхокардиографии, скинтиграфии миокарда с пирофосфатом технеция, генетического тестирования, скрининга на свободные легкие цепи иммуноглобулинов для исключения AL-амилоидоза), которые обладают высокой специфичностью и чувствительностью, транстиретиновая (АТТР) кардиомиопатия все еще остается сложно диагностируемым заболеванием, особенно в ранние сроки, когда лечение является наиболее эффективным. В статье представлен клинический случай АТТР-амилоидоза с преимущественным поражением сердца, проявляющийся тяжелой диастолической сердечной недостаточностью, резистентной к лечению. Сроки от момента 1-го эпизода декомпенсации сердечной недостаточности до смертельного исхода составляют 4 мес, что подтверждает быстрое прогрессирование тяжелой бивентрикулярной дисфункции сердца. Несмотря на наличие у пациента кардиальных и экстракардиальных «красных флагов» АТТР-амилоидоза, диагноз установлен при аутопсии. В работе проанализированы возможные ошибки ранней диагностики на амбулаторном и стационарном этапах ведения пациента.

**Ключевые слова:** транстиретиновый амилоидоз, кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность, диастолическая сердечная недостаточность

**Для цитирования:** Голубовская Д.П., Дрень Е.В., Юркина А.В., Печерина Т.Б., Барбараш О.Л. Клинический случай генерализованного амилоидоза (АТТР-амилоидоз) с прогредиентным течением хронической сердечной недостаточности. Терапевтический архив. 2024;96(7):695–700. DOI: 10.26442/00403660.2024.07.202784

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

CASE REPORT

## Clinical case of generalized amyloidosis (ATTR-amyloidosis) with a progressive course of chronic heart failure. Case report

Daria P. Golubovskaya<sup>✉</sup>, Elena V. Dren', Anastasiia V. Iurkina, Tamara B. Pecherina, Olga L. Barbarash

Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

## Abstract

Despite the presence of various signs of cardiac amyloidosis ("red flags"), the introduction into routine practice of new non-invasive diagnostic methods (Speckle Tracking technology using echocardiography, myocardial scintigraphy with technetium pyrophosphate, genetic testing, screening for free light chains of immunoglobulins to exclude AL-amyloidosis), which have high specificity and sensitivity, transthyretinic (ATTR) cardiomyopathy is still a difficult to diagnose disease, especially in the early stages when treatment is most effective. The article presents a clinical case of ATTR-amyloidosis with predominant heart damage, manifested by severe diastolic heart failure resistant to treatment. The timing, from the moment of the first episode of decompensation of heart failure to death, is 4 months, which confirms the rapid progression of severe biventricular dysfunction of the heart. Despite the presence of cardiac and extracardial "red flags" of ATTR-amyloidosis in the patient, the diagnosis was established at autopsy. The paper analyzes possible errors of early diagnosis at the outpatient and inpatient stages of patient management.

**Keywords:** transthyretin amyloidosis, cardiomyopathy, chronic heart failure, diastolic heart failure

**For citation:** Golubovskaya DP, Dren' EV, Iurkina AV, Pecherina TB, Barbarash OL. Clinical case of generalized amyloidosis (ATTR-amyloidosis) with a progressive course of chronic heart failure. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(7):695–700. DOI: 10.26442/00403660.2024.07.202784

## Введение

В кардиологии примерно 90% случаев приходится на 2 типа системного амилоидоза с преимущественным поражением сердца: АТТР-амилоидоз (транстиретиновый) и

AL-амилоидоз (амилоидоз легких цепей) [1]. Несмотря на внедрение в алгоритм диагностики новых высокоспецифичных и высокочувствительных неинвазивных методов [2], наличие специфического лечения – с 2021 г. в Российской

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Голубовская Дарья Петровна – мл. науч. сотр. лаб. фиброгенеза миокарда. E-mail: dasha250695k@mail.ru

Дрень Елена Владимировна – очный аспирант по специальности «кардиология», лаборант-исследователь лаб. фиброгенеза миокарда

Юркина Анастасия Васильевна – мл. науч. сотр. лаб. фиброгенеза миокарда

Печерина Тамара Борзалиевна – д-р мед. наук, доц., зав. лаб. фиброгенеза миокарда

Барбараш Ольга Леонидовна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., директор

<sup>✉</sup>Daria P. Golubovskaya. E-mail: dasha250695k@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3922-009X

Elena V. Dren'. ORCID: 0000-0002-5469-7638

Anastasiia V. Iurkina. ORCID: 0009-0001-9761-9197

Tamara B. Pecherina. ORCID: 0000-0002-4771-484X

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

Таблица 1. Показатели ЭхоКГ в динамике

Table 1. Echocardiography indicators in dynamics

Показатели ЭхоКГ	Дата проведения ЭхоКГ			
	17.12.2021	01.04.2022	01.06.2022	14.06.2022
ФВ по Симпсону, %	61	50	39	28
УО, мл	84	67	41	28
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	2,3	2,0	1,9	1,2
Межжелудочковая перегородка, см	2,3	2,5	2,5	2,5
Задняя стенка левого желудочка, см	1,6	1,7	1,8	2
ИММ, г/м <sup>2</sup>	255	260	275	294
Обструкция ВОЛЖ	Нет	Нет	Нет	Нет
КДО по Тейхольцу, мл	118	108	113	108
ЛП, см	4,5	4,6	4,7	4,7
Диаметр правого желудочка, см	1,7	1,8	2	2
ДЛА <sub>сист</sub> , мм рт. ст.	22	52	56	67
Степень регургитации на митральном клапане	1	1	2	2
Степень регургитации на трикуспидальном клапане	0	2	2	2
Тип ДДЛЖ	Не оценивался	2	2	2
GLPS Avq, %	Не оценивался	Не оценивался	-4,4	-3,6

Примечание. КДО – конечно-диастолический объем, ДЛА<sub>сист</sub> – систолическое давление в легочной артерии, ИММ – индексированная масса миокарда, GLPS Avq – среднее значение общей продольной деформации ЛЖ на пике систолы (стрейн).

Федерации внедрен селективный стабилизатор транстиретаина (тафамидис) для лечения АТТР-амилоидоза [3], – амилоидная кардиомиопатия (АКМП и КМП) все еще остается заболеванием, которое имеет высокую распространенность, но низкий процент диагностически подтвержденных случаев [4, 5]. Как правило, заболевание диагностируется при наличии развернутой клинической картины тяжелой сердечной недостаточности (СН) или посмертно [6, 7]. Доказано, что при своевременном назначении патогенетической терапии (до проявления СН) существенно снижается частота госпитализаций, смертность, улучшается качество жизни и прогноз пациента с АТТР-амилоидозом [3]. В данной статье представлен клинический случай течения АТТР-амилоидоза с преимущественным поражением сердца, который подтвержден по данным аутопсии.

### Описание клинического случая

Пациент Х. (мужчина) 45 лет считает себя больным с декабря 2021 г., когда появилась одышка при умеренной физической нагрузке (ФН). Тогда же он госпитализирован в стационар с пневмонией. В госпитальный период по данным электрокардиографии (ЭКГ) впервые зафиксированы очаговые нарушения процессов реполяризации в миокарде по всем стенкам левого желудочка (ЛЖ), замедление внутрипредсердной проводимости; по эхокардиографии (ЭхоКГ) обнаружена выраженная симметричная гипертрофия ЛЖ без обструкции выходного отдела ЛЖ (ВОЛЖ) (табл. 1). Артериальная гипертензия и клиника стенокардии в анамнезе не прослеживались. После клинического разрешения пневмонии сохранялась одышка в пределах II функционального класса (ФК) по классификации NYHA (шкале Нью-Йоркской ассоциации сердца). Ранее к кардиологу не направляли.

**Анамнез жизни.** Пациент рос и развивался соответственно возрасту, имеет двоих здоровых детей. Анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям не отягощен.

У пациента имеются следующие инфекционные заболевания: ВИЧ (вирус иммунодефицита человека) неутраченной давности (ремиссия на фоне терапии), хронический вирусный гепатит С. Курит с 17 лет до 10 сигарет в день, наркоманию отрицает.

Обращает на себя внимание то, что в 2014 г. пациент проходил лечение туннельного синдрома слева со слабым положительным эффектом, в 2015 г. – грудного остеохондроза (жалобы на болезненность и слабость в верхних конечностях). В 2015 г. по данным инструментальных исследований зарегистрирована лимфаденопатия (ЛАП) брюшной полости и аксиллярных лимфатических узлов. Тогда же по ЭКГ описаны метаболические изменения в миокарде.

Пациент работал грузчиком, толерантность к ФН сохранялась высокая до декабря 2021 г., после чего был вынужден переведен на облегченный труд (водитель погрузчика) из-за одышки.

### Течение настоящего заболевания

**1-й эпизод декомпенсации СН.** 01.04.2022 обратился в поликлинику ГБУЗ «КККД им. акад. Л.С. Барбараша» с жалобами на одышку при бытовой ФН (III ФК по NYHA). После дообследования – ультразвукового исследования (УЗИ) плевральных полостей – выявлен двусторонний гидроторакс 10 см слева, 7,5 см справа, по поводу чего направлен в приемное отделение ГБУЗ «КККД им. акад. Л.С. Барбараша» с последующей госпитализацией в отделение неотложной кардиологии с признаками острой декомпенсации СН (ОДСН) [8].

Объективный статус (приемное отделение – 01.04.2022). Общее состояние – средней степени тяжести, обусловленное ОДСН. Сознание ясное, лежит с приподнятым изголовьем. Кожные покровы и видимые слизистые – бледно-розовые. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Симметричные отеки до уровня колена. Набухание яремных вен. Вес – 66,0 кг, рост – 170 см, окружность талии – 79,0 см,

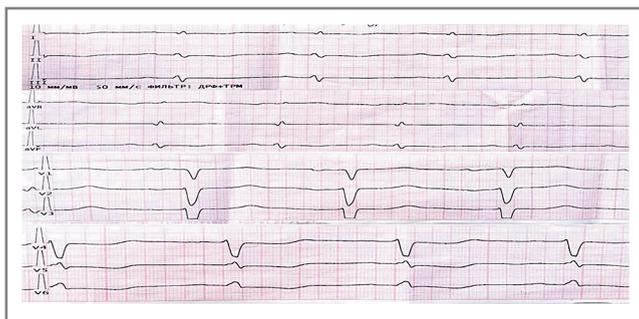


Рис. 1. Электрокардиограмма.

Fig. 1. Electrocardiogram.

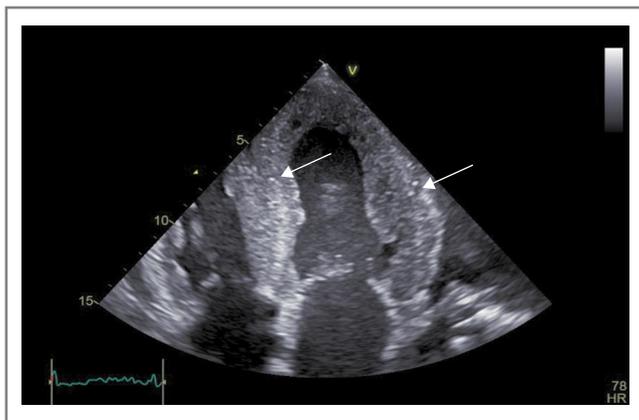


Рис. 2. Трехмерная ЭКГ (апикальное четырехкамерное сечение). На фоне выраженного симметричного утолщения стенок ЛЖ отмечается «свечение» миокарда с гиперэхогенными включениями – глыбками амилоида (указаны стрелками).

Fig. 2. Three-dimensional echocardiography (apical four-chamber section). Against the background of a pronounced symmetrical thickening of the walls of the left ventricle, there is a glow of the myocardium with hyperechoic inclusions – lumps of amyloid (indicated by arrows).

окружность бедер – 65,0 см. Индекс массы тела – 22,8 кг/м<sup>2</sup>. Дыхание жесткое, отсутствие дыхательных шумов в нижних отделах легких с обеих сторон. Частота дыхания – 18 в минуту. Сатурация (SpO<sub>2</sub>) – 91%. При перкуссии – тупой звук до угла лопатки с обеих сторон. Тоны сердца приглушены, ритмичные, патологические шумы не выслушиваются. Верхушечный толчок не пальпируется. Артериальное давление на обеих руках – 105 и 60 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений – 82 уд/мин, акцент II тона над легочной артерией. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень выступает из-под реберной дуги (+3 см), край безболезненный. Перитонеальные симптомы отрицательные. Мочиспускание не нарушено, пузырьные симптомы отрицательные.

**Лабораторные исследования.** Повышение креатинина – до 132 мкмоль/л, мочевины – до 8,9 ммоль/л; NT-pro-BNP (N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида) достигал 16 000 пг/мл. По остальным лабораторным показателям – вариант нормы.

**Инструментальные исследования.** По ЭхоКГ: симметричная гипертрофия ЛЖ без обструкции ВОЛЖ, размеры и объемные показатели ЛЖ и правого желудочка в пределах нормальных значений, дилатация ЛП до 4,6 см. Обращает на себя внимание наличие диастолической

дисфункции ЛЖ (ДДЛЖ) по II типу (рестриктивный), сохранная фракция выброса (ФВ) ЛЖ 62%, снижение ударного объема (УО) до 22 мл и сердечного индекса (СИ) до 0,9 л/мин/м<sup>2</sup> (см. табл. 1). По ЭКГ на фоне синусового ритма прослеживался низкий вольтаж ЭКГ-отведений от конечностей, нарушение процессов реполяризации миокарда верхнебоковой области (косонисходящая депрессия сегмента ST, отрицательный зубец T); рис. 1. По данным суточного мониторирования ЭКГ выявлены эпизоды желудочковой тахикардии (IVБ-градация по Лауну). Выполнена коронароангиография, по данным которой коронарные артерии (КА) без поражения, однако отмечено замедление кровотока по всем КА до TIMI 2 – шкале Thrombolysis In Myocardial Infarction (пульсирующий кровоток). По УЗИ органов брюшной полости: асцит, ЛАП. По рентгенографии органов грудной клетки: венозный застой 2-й степени, двусторонний гидроторакс.

По результату консилиума рекомендована имплантация кардиовертера-дефибрилятора в плановом порядке для профилактики внезапной сердечной смерти, показаний к оперативному лечению не определено. Пациент выписан на амбулаторный этап через 13 дней с улучшением, с окончательным диагнозом: гипертрофическая КМП (ГКМП) без обструкции ВОЛЖ. После выписки из стационара с первых дней на фоне рекомендованной терапии (бисопролол 2,5 мг/сут, амлодипин 2,5 мг/сут, периндоприл 1 мг/сут, амиодарон 200 мг/сут, спиронолактон 50 мг/сут, торасемид 30 мг/сут, эмпаглифлозин 10 мг/сут) стал отмечать нарастание одышки, склонность к гипотонии, однако за медицинской помощью не обращался. Помимо признаков прогрессирования СН у пациента появились диспептические расстройства: частый стул малыми порциями, тошнота, рвота. Ввиду появления непереносимости горизонтального положения и выраженных отеков 01.06.2022 (через 60 дней после выписки из стационара) самостоятельно обратился в приемное отделение ГБУЗ «КККД им. акад. Л.С. Барбараша» с последующей госпитализацией с признаками ОДСН.

**2-й эпизод декомпенсации СН (с 01.06.2022 по 22.06.2022).**

**Лабораторные исследования.** Сохранился высокий уровень NT-pro-BNP до 18 300 пг/мл, азотистых оснований (креатинин – 168 мкмоль/л, мочевины – 15,6 ммоль/л). По общему анализу крови – снижение гемоглобина до 118 г/л, остальные показатели в пределах нормы. В анализе мочи выявлена протеинурия.

**Инструментальные исследования.** ЭхоКГ-исследование проведено на аппарате экспертного класса General Electric Vivid iq в ФГБНУ НИИ КПССЗ (см. табл. 1). Дополнительно, к ранее представленным данным, отмечалось снижение ФВ до 39%, а также «свечение» миокарда с гиперэхогенными включениями (рис. 2). Согласно современным рекомендациям [9] использована технология Speckle Tracking с оценкой деформации миокарда, по результатам которой выявлена типичная картина для амилоидоза сердца – выраженное снижение деформации средних и базальных сегментов ЛЖ с сохраненной деформацией верхушечных сегментов (рис. 3, 4). Показатель GLS (глобальной продольной деформации) снижен до -4,4%, через 14 дней он снизился до -3,6% (см. табл. 1). По УЗИ плевральных полостей – двусторонний гидроторакс (слева – 12 см, справа – 7,6 см). В рамках госпитализации магнитно-резонансную томографию с контрастированием гадолинием не проводили по техническим причинам.

В рамках госпитализации проведена терапия, направленная на компенсацию СН, но учитывая большой объем жидкости в плевральной полости слева, проведена ее пунк-

ция. Пациент выписан с умеренным улучшением. В плановом порядке рекомендовано проведение скintiграфии миокарда (СЦМ) с пирофосфатом технеция на наличие АТТР-КМП, гематологических тестов на плазмоклеточную дискразию – ГТ ПКДК (электрофорез белков с иммунофиксацией мочи и сыворотки крови на наличие свободных цепей иммуноглобулинов).

После выписки регулярно принимал назначенную терапию (биспролол 2,5 мг/сут, сакубитрил/валсартан 50 мг 2 раза в день, амиодарон 200 мг/сут, спиронолактон 50 мг/сут, торасемид 40 мг/сут, эмпаглифлозин 10 мг/сут), на фоне которой вновь стал отмечать нарастание одышки вплоть до непереносимости горизонтального положения, периферических отеков, прибавку в весе (+ 5 кг за 5 дней). На амилоидоз сердца, согласно рекомендациям в выписке, амбулаторно не обследован.

**3-й эпизод декомпенсации СН.** С 27.06.2022 – отсутствие диуреза, в этот же день доставлен в ГБУЗ «КККД им. акад. Л.С. Барбараша», госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии.

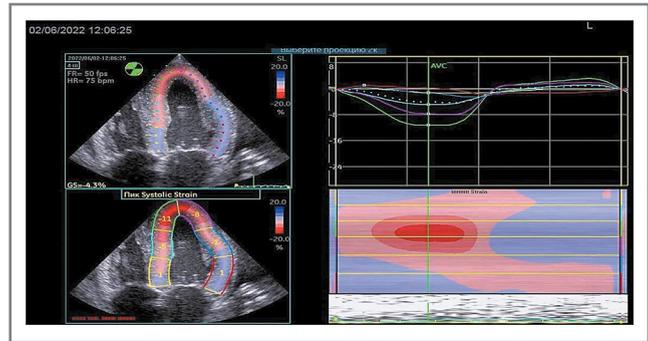
**Лабораторные исследования.** По биохимическим анализам крови повышение трансаминаз (до 400 Ед/л), азотистых оснований (креатинин до 300 мкмоль/л, мочевина до 30 ммоль/л), гипоальбуминемия и гипопропротеинемия, низкие показатели всех фракций холестерина, уровень NT-pro-BNP также сохранялся высоким (16 000 пг/мл). По данным коагулограммы – признаки гиперкоагуляции. По общему анализу крови – лейкоцитоз, анемия легкой степени тяжести.

**Инструментальные исследования.** По данным компьютерной томографии легких на фоне венозного застоя 3-й степени и двустороннего гидроторакса (слева – 8,0 см, справа – 1,5 см) – течение полисегментарной пневмонии слева (проводилась антибиотикотерапия). По УЗИ органов брюшной полости: гепатомегалия, повышенное давление в нижней полой вене, асцит, ЛАП, признаки неокклюзирующего тромбоза воротной вены. По данным УЗИ почек: диффузные изменения почек, в том числе «застойного характера». Выполнена ангиопульмонография, по результатам которой выявлена тромбоэмболия мелких ветвей левого легкого, тромбы в ушках правого и левого (ЛП) предсердий (на фоне синусового ритма), воротной вены, селезеночной вены, косвенные признаки паретической толстокишечной непроходимости. В динамике по ЭхоКГ – снижение ФВЛЖ до 28% (см. табл. 1).

В период пребывания в реанимации дважды проведена пункция плевральной полости слева (удалено по 1500 мл трансудата). На фоне проводимой терапии возобновился диурез, однако сохранялась гипотония на фоне инотропной и вазопрессорной поддержки, прослеживалась слабая положительная динамика в лечении отечного синдрома.

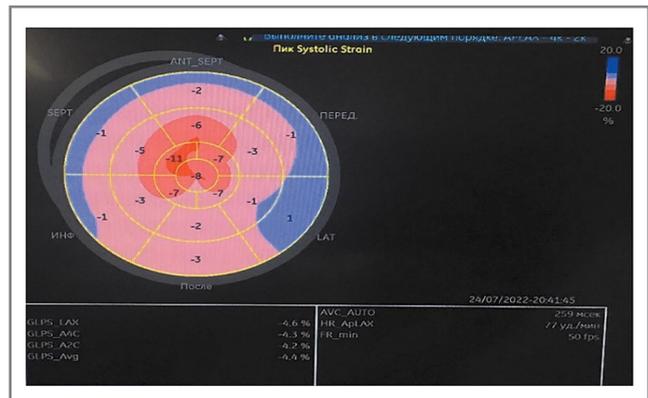
Учитывая тяжесть состояния пациента, частые рецидивы декомпенсаций СН, рефрактерность к базовой терапии, планировалось проведение СЦМ с пирофосфатом технеция с ГТ ПКДК в госпитальный период для подтверждения и диагностики типа АКМП. Однако 20.07.2022, несмотря на усиленную терапию СН и вазопрессорную поддержку, констатирована смерть пациента.

**Диагноз по результатам аутопсии:** генерализованный амилоидоз с поражением сердца, почек, печени, селезенки. Осложнения: амилоидная кардиомегалия (780 г), двусторонняя полисегментарная пневмония, рассеянные очаги инфаркт-пневмонии в легких, внутрисердечный тромбоз, хроническое венозное полнокрывие, асцит, двусторонний гидроторакс, гидроперикард, гепатоспленомегалия, отек легких и головного мозга, дистрофические изменения внутренних органов. По результатам гистоло-



**Рис. 3. Технология Speckle Tracking ЭКГ, апикальное сечение.** Выраженное снижение деформации средних и базальных сегментов ЛЖ (голубой и розовый цвета) с сохраненной деформацией верхушечных сегментов (красный цвет).

**Fig. 3. Speckle Tracking echocardiography technology, apical section.** Pronounced reduction in deformation of the middle and basal segments of the left ventricle (blue and pink) with preserved deformation of the apical segments (red).



**Рис. 4. Технология Speckle Tracking ЭКГ в виде «бычьего глаза».**

**Fig. 4. Speckle Tracking echocardiography technology in the form of a "bull's eye".**

гического исследования препаратов, окрашенных Конго красным, амилоидные скопления определены во всех исследованных образцах: как в интерстициальном пространстве миокарда, так и в стенке кровеносных сосудов сердца. Иммуногистохимический анализ с применением антител доказал наличие транстиретина в депозитах амилоида.

На рис. 5 графически представлена история заболевания.

### Обсуждение

Представленный клинический случай демонстрирует сложность ранней диагностики амилоидоза, полисимптомность заболевания, быстрое прогрессирование тяжелой дисфункции сердца, резистентной к стандартной терапии СН. В обсуждении представлен разбор диагностических и тактических ошибок в ведении данного пациента.

Дебютировало заболевание 8 лет назад с неврологической симптоматики (туннельный синдром, болезненность и слабость в верхних конечностях). Учитывая молодой возраст и условия работы, проводилось типичное лечение грудного остеохондроза. Метаболические изменения по ЭКГ от 2015 г. имеют неспецифический характер, поэтому остались без внимания врачей. Учитывая отягощенный

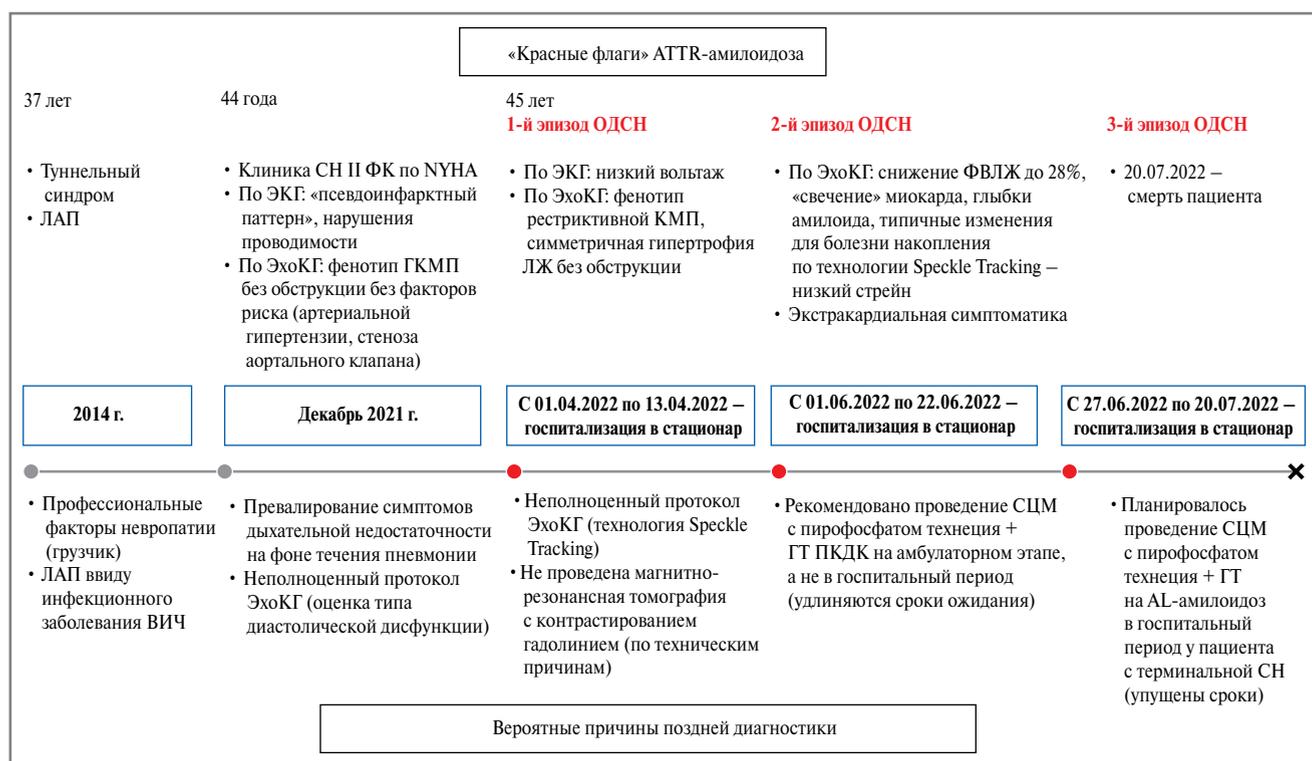


Рис. 5. Графическое представление анамнеза заболевания.

Fig. 5. Graphical representation of the history of the disease.

инфекционный анамнез, ЛАП расценена как следствие приобретенного иммунодефицита. В течение 6 последующих лет пациент за медицинской помощью не обращался, имел высокую толерантность к ФН. В конце 2021 г. впервые зафиксированы изменения, характерные для фенотипа ГКМП (см. табл. 1) [9]. Однако и эти данные не вызвали подозрения ввиду их низкой специфичности. Возможно, это связано с отсутствием явной клиники СН и превалированием симптомов дыхательной недостаточности на фоне течения пневмонии. Общие диагностические и лечебные стратегии с имеющимися симптомами не требовали наблюдения у кардиолога. Поводом для обращения к кардиологу послужил 1-й эпизод декомпенсации СН, который произошел в апреле 2022 г. Уже тогда картина соответствовала критериям болезни накопления [9]:

1) по данным ЭхоКГ морфофункциональный вариант соответствовал рестриктивной КМП с выраженной симметричной гипертрофией ЛЖ без обструкции ВОЛЖ, с нормальными размерами и объемами полостей обоих желудочков и дилатацией ЛП, сохранной ФВ со сниженным уровнем СИ и УО; ДДЛЖ II тип; относительная толщина стенки ЛЖ 0,94; GLPS Avq – -3,6%;

2) по ЭКГ – низкий вольтаж, нарушение процессов реполяризации, нарушения ритма (эпизоды желудочковой тахикардии по данным суточного мониторирования ЭКГ) и проводимости (внутрипредсердные блокады и замедленные внутрижелудочкового проведения);

3) на фоне выраженной гипертрофии ЛЖ отсутствие артериальной гипертензии в анамнезе и склонность к гипотонии на фоне терапии препаратами для СН;

4) по КА – замедление кровотока при отсутствии окклюзионно-стенотических поражений (может быть следствием накопления амилоида в стенках артерий);

5) стабильно высокий уровень NT-pro-BNP.

Несмотря на имеющиеся «красные флаги» АКМП [9], подозрения в пользу данного заболевания отсутствовали. Пациент выписан с диагнозом ГКМП без обструкции ВОЛЖ, с консервативной тактикой ведения с коррекцией доз медикаментозной терапии. Поводом для пересмотра диагноза послужила ранняя (через 2 мес) повторная госпитализация по поводу тяжелой ОДСН, резистентной к терапии как медикаментозной (слабая положительная динамика отечного синдрома, сохраняющаяся гипотония на фоне вазотропной поддержки), так и инвазивной (неоднократная пункция плевральной полости). Тогда же присоединились тромбоэмболические осложнения, которые часто сопровождают амилоидоз; экстракардиальные проявления амилоидоза: вегетативная дисфункция по типу желудочно-кишечных расстройств и признаков паретической толстокишечной непроходимости по инструментальным данным, нефропатия, гепатомегалия (стоит учитывать наличие вирусного гепатита С в анамнезе, застойную СН). Не исключается поражение плевры амилоидом (рецидивирующий плевральный выпот) [9, 10]. Согласно современным рекомендациям [9] проведена ЭхоКГ с оценкой деформации миокарда, результаты которой показали типичные изменения для АКМП. Планировалось проведение СЦМ с пиррофосфатом технеция с ГТ ПКДК в госпитальный период для подтверждения и диагностики типа АКМП, однако вследствие нарастания полиорганной недостаточности больной скончался в отделении реанимации и интенсивной терапии. Учитывая имеющиеся результаты гистологического и иммуногистохимического исследований (данные аутопсии), пациенту посмертно выставлен диагноз ATTR-амилоидоза.

### Заключение

Несмотря на наличие «красных флагов», достижения в области визуализации сердца (расширение специфических

критериев АКМП по ЭхоКГ), внедрение высокочувствительных и специфичных методов неинвазивной диагностики в рутинную практику (СЦМ), амилоидоз сердца остается все еще сложно диагностируемым заболеванием, особенно в ранние сроки, когда его лечение наиболее эффективно.

**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. Д.П. Голубовская – работа с медицинской документацией, анализ данных, написание статьи; Е.В. Дрень – анализ теоретических данных, работа с литературой; А.В. Юркина – набор данных из медицинской документации; Т.Б. Печерина – анализ теоретических данных, редактирование, коррек-

тирование статьи; О.Л. Барбараш – анализ полученных результатов, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. D.P. Golubovskaya – medical documentation review, data analysis, text writing; E.V. Dren' – analysis of theoretical data, literature review; A.V. Iurkina – data collection from medical documentation; T.B. Pecherina – analysis of theoretical data, editing, correction of the article; O.L. Barbarash – analysis of the results obtained, verification of critical intellectual content, final approval of the manuscript for publication.

**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

АКМП – амилоидная кардиомиопатия  
ВОЛЖ – выходной отдел левого желудочка  
ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия  
ГТ ПКДК – гематологический тест на плазмноклеточную дискразию  
ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка  
КА – коронарная артерия  
КККД им. акад. Л.С. Барбараша – Кузбасский клинический кардиологический диспансер им. акад. Л.С. Барбараша  
КМП – кардиомиопатия  
ЛАП – лимфаденопатия  
ЛЖ – левый желудочек  
ЛП – левое предсердие  
ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности  
СИ – сердечный индекс  
СН – сердечная недостаточность

СЦМ – сцинтиграфия миокарда  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
УО – ударный объем  
ФВ – фракция выброса  
ФК – функциональный класс  
ФН – физическая нагрузка  
ЭКГ – электрокардиография  
ЭхоКГ – эхокардиография  
AL-амилоидоз – амилоидоз, белком-предшественником которого являются легкие цепи иммуноглобулинов  
ATTR-амилоидоз – амилоидоз, белком-предшественником которого является транстиретин  
NT-pro-BNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, et al. Systemic cardiac amyloidosis: Disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*. 2009;120(13):1203-12. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.843334
- Maurer MS, Bokhari S, Damy T, et al. Expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. *Circ Heart Fail*. 2019;12(9):e006075. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006075
- Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379(11):1007-16. DOI:10.1056/NEJMoa1805689
- Lahuerta Pueyo C, Aibar Arregui MÁ, Gracia Gutierrez A, et al. Estimating the prevalence of allelic variants in the transthyretin gene by analysing large-scale sequencing data. *Eur J Hum Genet*. 2019;27(5):783-91. DOI:10.1038/s41431-019-0337-1
- Резник Е.В., Степанова Е.А., Нгуен Т., и др. Ретроспективный анализ поражения сердечно-сосудистой системы у больных системным амилоидозом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2496 [Reznik EV, Stepanova EA, Nguyen T, et al. Retrospective analysis of cardiovascular involvement in patients with systemic amyloidosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2496 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2496
- Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, et al. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: A population-based autopsy study. *Ann Med*. 2008;40(3):232-9. DOI:10.1080/07853890701842988
- Rowczenio D, Quarta CC, Fontana M, et al. Analysis of the TTR gene in the investigation of amyloidosis: A 25-year single UK center experience. *Hum Mutat*. 2019;40(1):90-6. DOI:10.1002/humu.23669
- Окунев И.М., Кочергина А.М., Кашталап В.В. Хроническая и острая декомпенсированная сердечная недостаточность: актуальные вопросы. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2022;11(2):184-95 [Okunev IM, Kochergina AM, Kashtalap VV. Chronic and acute decompensated heart failure: Topical issues. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(2):184-95 (in Russian)]. DOI:10.17802/2306-1278-2022-11-2-184-195
- Терещенко С.Н., Жиров И.В., Моисеева О.М., и др. Практические рекомендации по диагностике транстиретиновой амилоидной кардиомиопатии (ATTR-КМП или транстиретинового амилоидоза сердца). *Терапевтический архив*. 2022;94(4):584-95 [Tereshchenko SN, Zhirov IV, Moiseeva OM, et al. Practical guidelines for the diagnosis and treatment of transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM or transthyretin cardiac amyloidosis). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(4):584-95 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.04.201465
- Резник Е.В., Нгуен Т.Л., Степанова Е.А., и др. Амилоидоз сердца: взгляд терапевта и кардиолога. *Архив внутренней медицины*. 2020;10(6):430-57 [Reznik EV, Nguyen TL, Stepanova EA, et al. Cardiac amyloidosis: Internist and cardiologist insight. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;10(6):430-57 (in Russian)]. DOI:10.20514/2226-6704-2020-10-6-430-457

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.03.2023

# 4D МР-визуализация потока: ценность и клинические перспективы у пациентов с патологией сердца и магистральных сосудов (2-я часть)

Л.А. Юрпольская✉

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

Изучение кровотока становится новым трендом в кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии. На основе литературных и собственных данных представлен обзор применения 4D магнитно-резонансной визуализации потока при заболеваниях сердца и сосудов. Подробно изложено основное состояние вопроса об особенностях применения методики при разных патологиях сердечно-сосудистой системы, рассмотрены приоритеты, ограничения и перспективные направления использования методики с учетом целей практической медицины. Обзор состоит из 2 частей: 1-я часть посвящена общим вопросам, ограничениям методики и 4D-картированию потока у пациентов с поражением магистральных сосудов; во 2-й части акцент сделан на использование 4D магнитно-резонансного томографического потока при изучении внутрисердечного кровотока и на применение методики при врожденных пороках сердца и сосудов.

**Ключевые слова:** 4D-визуализация потока, заболевания сердца и сосудов, гемодинамика, магнитно-резонансная томография

**Для цитирования:** Юрпольская Л.А. 4D МР-визуализация потока: ценность и клинические перспективы у пациентов с патологией сердца и магистральных сосудов (2-я часть). Терапевтический архив. 2024;96(7):701–705. DOI: 10.26442/00403660.2024.07.202786

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

## 4D flow MRI: value and clinical perspectives in patients with pathology of the heart and great vessels (part 2): A review

Lyudmila A. Yurpolskaya✉

Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

## Abstract

The study of blood flow is becoming a new trend in cardiology and cardiovascular surgery. Based on the literature and our own data, a review is presented on the use of 4D flow in diseases of the heart and blood vessels. The main state of the question about the features of the application of the technique in various pathologies of the cardiovascular system is described in detail, the priorities, limitations and promising directions of the technique application are considered taking into account the goals of practical medicine. The review consists of two parts. The first is devoted to general issues, limitations of the technique, and issues of 4D flow mapping in patients with lesions of the great vessels. In the second part, the emphasis is on the use of 4D flow MRI in the study of intraventricular blood flow and the application of the technique in congenital heart and vascular diseases.

**Keywords:** 4D Flow, cardiovascular diseases, hemodynamics, magnetic resonance imaging

**For citation:** Yurpolskaya LA. 4D flow MRI: value and clinical perspectives in patients with pathology of the heart and great vessels (part 2): A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(7):701–705. DOI: 10.26442/00403660.2024.07.202786

## Введение

Статья является продолжением 1-й части обзора по применению программы 4D магнитно-резонансного (МР)-картирования кровотока у пациентов с патологией сердца и сосудов [1]. Во 2-й части представлены данные исследований по использованию 4D магнитно-резонансного томографического (МРТ)-потока для изучения внутрисердечного кровотока (ВЖК), а также приоритеты программы для обследования пациентов с врожденными пороками сердца и сосудов (ВПСС).

## 4D МР-картирование ВЖК

С прогностической точки зрения важную роль играет изучение особенностей кровотока в камерах сердца (КС). Сложные паттерны кровотока в желудочках, особенно в правом (ПЖ), объясняют трудности рутинной количе-

ственной оценки в клинической практике. В связи с этим для широкого использования в клинике предложены упрощенные методики: определение кинетической энергии (КЭ) кровотока внутри левого желудочка (ЛЖ) с помощью 4D-картирования потока. КЭ крови представляет собой работу, необходимую для ускорения определенной массы крови до заданной скорости. Еще до увеличения сердца и нарушения его функции методика 4D-потока помогает оценивать изменения в пропорциях компонентов потока и соответствующих КЭ [2].

Расчет осуществляют по стандартному уравнению КЭ ( $KЭ=1/2 mv^2$ ). Скорость  $v$  каждого вокселя в течение всего сердечного цикла (СЦ) можно получить из 4D МРТ-потока, а общую КЭ рассчитывают, суммируя КЭ от каждого вокселя [3]. В результате удалось доказать, что раннее и позднее диастолическое наполнение имеют разные направ-

## Информация об авторе / Information about the author

✉Юрпольская Людмила Анатольевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. рентген-диагностического отд.  
E-mail: layurpolskaya@bakulev.ru

✉Lyudmila A. Yurpolskaya. E-mail: layurpolskaya@bakulev.ru;  
ORCID: 0000-0001-7780-2405

ления и местоположения пиковой скорости. В желудочках преобладает диастолический приток с асимметричными, ограниченными по регионам кольцевыми вихрями, берущими свое начало под створками митрального и трикуспидального клапанов. Приток может генерировать дополнительные вихри с переменным размером и положением, которые ускоряются и замедляются со временем [4]. Оценка профилей внутрисердечной энергии, интегрированных по всей КС, может предоставить более полные клинические данные при субклинических изменениях гемодинамики [5]. Учитываются имеющиеся гендерные и возрастные отличия в вихревых потоках ЛЖ [3, 5].

Программа 4D-картирования потока позволяет отслеживать формирование вихрей в желудочках согласно фазам СЦ. Анализ значений вихревой или турбулентной КЭ (ТКЭ) и различных временных кривых КЭ дает возможность рано выявлять и изучать сердечную недостаточность (СН) [2]. Уменьшение с возрастом количества вихрей в ЛЖ влияет на поток энергии, приводя к потере импульса крови и способствуя развитию СН [6].

Соответственно, аномалия формирования вихрей в ЛЖ, снижение диастолической КЭ и увеличение средней систолической КЭ даже при сохраненной фракции выброса ЛЖ могут быть использованы в качестве ранних предикторов прогрессирования дисфункции ЛЖ при различной сердечно-сосудистой патологии [5]. Например, позднедиастолическая ТКЭ ЛЖ значительно выше у пациентов с дилатационной кардиопатией, что обусловлено, вероятно, часто встречающейся неэффективностью потока именно в позднюю диастолу [7]. При остром инфаркте миокарда в результате изменения гемодинамики ЛЖ наблюдается закономерное снижение сердечной функции ЛЖ и общей КЭ ЛЖ, а также в зависимости от локализации острого инфаркта миокарда имеются различия в пиковых скоростях в разные фазы СЦ [8]. Установлено, что уменьшение вихрей в ЛЖ и снижение скорости кровотока в области верхушки ЛЖ у пациентов с дисфункцией ЛЖ напрямую связаны с повышенным тромбообразованием в ЛЖ [9]. По данным 4D МР-картирования потока у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией нарушение образования вихрей, увеличение потери энергии (EL) и пиковых градиентов систолического давления в выводном отделе ЛЖ могут быть потенциальным механизмом диастолической дисфункции и одной из причин концентрического ремоделирования ЛЖ [10].

Для поиска субклинических маркеров нарушения функции ЛЖ свою роль может сыграть 4D МР-картирование компонентов внутрижелудочкового потока. Сегментация происходит согласно локализации частиц потока, скорости и траекторий их движения в зависимости от фаз СЦ. В результате проведенного анализа A. Volger и соавт. (2007 г.) предложили 4 компонента кровотока: прямой, задержанный, отсроченный потоки и остаточный объем. Составляющие потока выражают в процентном соотношении к конечно-диастолическому объему [11].

Используя при 4D МР-картировании цветную шкалу скорости прохождения частиц, каждый компонент потока кодируют, получая в результате возможность визуальной и количественной оценки функции желудочков на основе транзита крови. Прямой поток – кровь, поступающая в ЛЖ в диастолу и покидающая его в систолу, который является самым большим компонентом ВЖК с самым высоким запасом конечно-диастолической энергии, а также наиболее постоянным по составу и КЭ из всех 4 компонентов потока [12]. Задержка притока – часть крови, поступающая в диастолу ЛЖ, но не покидающая полость во время

сistolы. Конечно-диастолическая КЭ данного компонента ниже, чем у потока с отсроченным выбросом. Поток отсроченного выброса – кровь, которая начинается и находится внутри ЛЖ в диастолу и уходит к следующей систоле. Остаточный объем – кровь, остающаяся в ЛЖ более 2 СЦ [12]. Его особенность – изменчивость КЭ, которая предполагает его динамическое взаимодействие с входящим и исходящим кровотоками в течение каждого СЦ, что может играть роль в предотвращении застоя крови и образования тромба в здоровом сердце [12].

Диастолическая дисфункция является причиной СН и характеризуется различными морфологическими и гемодинамическими изменениями сердечно-сосудистой системы (ССС). При 4D МР-картировании компонентов ВЖК можно отследить субклиническое ремоделирование как ЛЖ, так и ПЖ [13, 14]. Снижение фракции прямого кровотока ЛЖ, уменьшение диастолической КЭ, увеличение фракции задержанного потока выброса, нарушение формирования вихрей могут быть ранними неблагоприятными субклиническими маркерами дисфункции ЛЖ и ПЖ у больных с патологией сердца [7, 15]. У пациентов с легочной гипертензией степень выраженности диастолической дисфункции ПЖ может стать новым маркером для классификации тяжести легочной гипертензии [16].

В последние годы появились данные о перспективном использовании значений внутрижелудочкового градиента, полученного из данных 4D-картирования потока и уравнения Навье–Стокса для расчета гемодинамических сил (ГС), распределенных в объеме желудочков за СЦ [17]. ГС, зависящие в большей степени от потока внутри КС, имеют фундаментальное значение для функционального состояния желудочков. С помощью МР-карт 4D-потока ГС рассчитывают количественно в 3 направлениях для последующего глубокого изучения физиологии и патофизиологии ССС при различных заболеваниях [17, 18]. Результаты картирования ГС могут быть использованы для расширения знаний об атриовентрикулярных взаимодействиях и взаимодействиях ЛЖ и ПЖ, что позволит понять функциональные различия между ЛЖ и ПЖ.

Однако приведенный метод не лишен недостатков. Ограничения связаны с использованием гидродинамических расчетов для ньютоновского ламинарного течения без моделирования турбулентности и учета неьютоновских эффектов кровотока и мелкомасштабных колебаний, что требует дополнительных программ измерения при стенозах и/или недостаточности клапанов. Кроме того, пока не известна взаимосвязь динамики ГС и возраста [19]. В силу трудоемкого и сложного расчета, отсутствия полной автоматизации процесса в настоящее время методика представляет научный интерес, но выглядит многообещающей для клиники [17, 19].

**4D МР-картирование кровотока при ВПСС.** Вероятно, наиболее востребовано 4D МР-картирование у пациентов с ВПСС, особенно в педиатрической практике. У пациентов с ВПСС карты часто используют для визуализации и расчета шунтов, градиентов, выявления аномалий геометрии кровотока, что позволяет лучше понять у них сложную гемодинамику, своевременно определить сроки и хирургическую тактику с целью предотвращения прогрессирования заболевания. Нарушения гемодинамики при ВПСС связаны с изменениями WSS – силы сдвига, создаваемой потоком крови, действующей на стенку сосуда, энергии ВЖК, ТКЭ и EL, а также с формированием завихрений.

Наибольшее число мировых публикаций по использованию 4D МР-картирования при ВПСС посвящено

коарктации аорты (КоАо), тетраде Фалло (ТФ) и единственному желудочку, преимущественно после операции Фонтена [20, 21]. Основными маркерами негативного прогноза при КоАо стали увеличение скорости пульсовой волны и WSS, наличие вихрей в аорте, выраженный спиральный поток в нисходящем отделе, что касалось и пациентов после резекции КоАо [22]. Согласно мировым данным даже после восстановления геометрии аорты и нормализации скоростных профилей кровотока в грудной аорте наблюдали элементы аномального потока (спираль и/или вихри) в нисходящей аорте, которые имели тесную взаимосвязь с гипертонией после операции [23]. По нашим собственным данным, у 1/2 больных после пластики КоАо в отдаленные сроки наблюдали спиральный поток в нисходящей аорте и вихри различной локализации [24].

Кинетическая энергия проксимального сужения частично трансформируется в энергию статического давления [23]. Оказалось, что данные 4D-картирования давления тесно коррелировали с измерениями при катетеризации, на основании чего сделан вывод о том, что карты МРТ 4D-потока можно использовать в качестве альтернативы инвазивной диагностической катетеризации для расчета полей давления, особенно у пациентов с пограничными показаниями к лечению [25]. Соответственно, полученные при 4D-картировании данные могут помочь в определении прогноза у рассматриваемых больных.

Пациенты с ТФ также имели измененные паттерны, несмотря на проведенную радикальную коррекцию порока: усиленный поток с различной вариабельностью значений в левом и правом легком, повышенный пик WSS, повышение диастолической пиковой КЭ, наличие вихрей в выходном отделе ПЖ и усиление их в правое предсердие и в ПЖ в диастолу [26, 27]. Аномальный аортальный кровоток у больных с ТФ связан с увеличением потери энергии в грудной аорте [28]. Повышенный пик WSS и EL при ТФ обусловлен изменениями легочной гемодинамики в стволе легочной артерии и правой ветви легочной артерии, которые могут быть ранними маркерами развивающейся гемодинамической неэффективности. В качестве потенциального раннего признака желудочковой дисфункции у пациентов с оперированной ТФ предлагается использовать показатели КЭ [29, 30].

Возможность оценить с помощью 4D МР-картирования количественные параметры и геометрию кровотока имеет, возможно, наибольшее значение у пациентов с единственным желудочком при мониторинге на всех этапах коррекции порока, что связано с ограничениями эхокардиографии в визуализации и расчетах показателей после операции Фонтена. МРТ 4D-потока может оценить эксцентрический кровоток, что трудно сделать посредством эхокардиографии. Возможность оценить кровоток одномоментно во всех крупных сосудах и в любой ориентации делает МРТ 4D-потока идеальным методом для изучения эффективности кровообращения Фонтена и раннего выявления дисфункции желудочков даже при наличии возможных методических издержек программы [31]. У пациентов с Фонтен-циркуляцией наблюдаются низкий пик диастолической КЭ, заметное повышение внутривентрикулярной EL с формированием бивентрикулярного вихревого кольца в областях самой высокой EL [32, 33]. Наличие коллатералей, особенно вено-венозных, у данных больных повышает риск развития осложнений и смертности [34]. I. Valverde и соавт. (2012 г.) показали, что МРТ с методикой 4D-картирования потока позволяет просто и эффективно оценить и рассчитать коллатеральный кровоток [35].

В последние годы появились интересные сообщения об использовании методики МРТ 4D-потока для изучения коронарного кровотока [36, 37]. Представлены данные пациентов с врожденными аномалиями коронарных артерий (КА), в частности с отхождением левой КА от легочного ствола – синдромом Бланда–Уайта–Гарланда – или фистулой КА. Следует отметить, что МР-изучение коронарного кровотока в рутинной практике сильно ограничено, что обусловлено малым диаметром сосудов, недостаточным пространственным разрешением МРТ и высокой частотой сердечного ритма [38]. При синдроме Бланда–Уайта–Гарланда или фистуле КА диаметры КА, как правило, больше нормальных, что позволяет оценить кровоток. Используя МР-методику 4D-картирования потока, авторам удалось визуализировать преобладающий в систолу ретроградный кровоток по левой КА и нормальный антеградный кровоток по правой КА, преобладающий в диастолу. Наблюдалось заметное увеличение абсолютных значений объема кровотока обеих артерий, что свидетельствовало о феномене коронарного обкрадывания [36, 37].

Поскольку МРТ имеет ряд технических ограничений, перспективно получить аналогичные карты потока при КТ. В 2018 г. вышла оригинальная статья, в которой проведено сравнение МРТ и КТ-картирования в изучении кровотока у 12 участников [39]. При КТ-картировании регистрировали движения стенки эндокарда в течение СЦ. Поток рассчитывали с использованием параметров вычислительной гидродинамики. Анализ занимал длительное время – около 6–10 ч. В результате авторам удалось получить 4D КТ-картирование кровотока, аналогичное МРТ [39]. КТ-моделирование кровотока пока остается очень длительным процессом, вычисления затратны и трудоемки, при этом не достоверны при значимой регургитации на клапанах. Однако высокое (субмиллиметровое) пространственное разрешение при КТ, в сравнении с МРТ, позволяет оценить влияние трабекул и папиллярных мышц на количественные характеристики потока. В связи с этим авторы делают вывод о потенциальной пригодности обеих методик для использования в различных целях при патологии ССС, что выглядит весьма перспективно [39].

По мере того как МРТ 4D-потока реализуется в клинической практике, важную роль играет информация о негативных факторах, влияющих на результаты [40]. Широкое клиническое применение тормозит отсутствие долгосрочных масштабных исследований на большом количестве наблюдений. Среди основных ограничений можно назвать исключение пациентов с металлическими имплантатами, спорную локализацию уровня для точного измерения параметров кровотока, отсутствие единой кодировки цветной шкалы, трудоемкость постобработки, отсутствие неинвазивного эталона для верификации показателей. Кроме того, аритмия может искажать количественную оценку, а точность оценки кровотока зависит от опыта врача.

## Заключение

Несмотря на ограничения методики преимущество для клиники очевидно. Появилась возможность без применения инвазивных технологий устранить пробелы в понимании физиологии и патофизиологии кровообращения, получить в естественных условиях новые физиологические и патофизиологические гемодинамические параметры, такие как напряжение сдвига, скорость пульсовой волны, кинетическая энергия, оценить влияние гемодинамики на сердце и сосуды при различных состояниях, а также степень восстановления физиологического профиля потока после интервенционных или хирургических процедур.

**Раскрытие интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The author declares that she has no competing interests.

**Вклад автора.** Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

**Author's contribution.** The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

**Источник финансирования.** Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

### Список сокращений

ВЖК – внутрижелудочковый кровоток  
 ВПСС – врожденные пороки сердца и сосудов  
 ГС – гемодинамические силы  
 КА – коронарная артерия  
 КоАо – коарктация аорты  
 КС – камера сердца  
 КЭ – кинетическая энергия  
 ЛЖ – левый желудочек  
 МР-картирование – магнитно-резонансное картирование  
 МРТ – магнитно-резонансная томография

ПЖ – правый желудочек  
 СН – сердечная недостаточность  
 ССС – сердечно-сосудистая система  
 СЦ – сердечный цикл  
 ТКЭ – турбулентная кинетическая энергия  
 ТФ – тетрада Фалло  
 4D МРТ-поток – 4D магнитно-резонансный томографический поток  
 EL – потеря энергии  
 WSS – сила сдвига, создаваемая потоком крови, действующая на стенку сосуда

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Юрпольская Л.А. 4D МР-визуализация потока: ценность и клинические перспективы у пациентов с патологией сердца и магистральных сосудов. *Терапевтический архив*. 2024;96(4):391-5 [Yurpolskaya LA. 4D flow MRI: value and clinical perspectives in patients with pathology of the heart and great vessels. A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(4):391-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.04.202683
2. Svalbring E, Fredriksson A, Eriksson J, et al. Altered Diastolic Flow Patterns and Kinetic Energy in Subtle Left Ventricular Remodeling and Dysfunction Detected by 4D Flow MRI. *PLoS One*. 2016;11(8):e0161391. DOI:10.1371/journal.pone.0161391
3. Rutkowski DR, Barton GB, François CJ, et al. Sex Differences in Cardiac Flow Dynamics of Healthy Volunteers. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(1). DOI:10.1148/ryct.2020190058
4. Ashkir Z, Myerson S, Neubauer S, et al. Four-dimensional flow cardiac magnetic resonance assessment of left ventricular diastolic function. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:866131. DOI:10.3389/fcvm.2022.866131
5. Demirkiran A, van Ooij P, Westenberg JJM, et al. Clinical intra-cardiac 4D flow CMR: acquisition, analysis, and clinical applications. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022;23(2):154-65. DOI:10.1093/ehjci/jeab112
6. Kanski M, Arvidsson PM, Töger J, et al. Left ventricular fluid kinetic energy time curves in heart failure from cardiovascular magnetic resonance 4D flow data. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17:111. DOI:10.1186/s12968-015-0211-4
7. Eriksson J, Bolger AF, Ebberts T, Carlhäll CJ. Four-dimensional blood flow-specific markers of LV dysfunction in dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(5):417-24. DOI:10.1093/ehjci/jes159
8. Garg P, Crandon S, Swoboda PP, et al. Left ventricular blood flow kinetic energy after myocardial infarction – insights from 4D flow cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018;20(1):61. DOI:10.1186/s12968-018-0483-6
9. Sakakibara T, Suwa K, Ushio T, et al. Intra-Left Ventricular Hemodynamics Assessed with 4D Flow Magnetic Resonance Imaging in Patients with Left Ventricular Thrombus. *Int Heart J*. 2021;62(6):1287-96. DOI:10.1536/ihj.20-792
10. van Ooij P, Allen BD, Contaldi C, et al. 4D flow MRI and T1-Mapping: Assessment of altered cardiac hemodynamics and extracellular volume fraction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Magn Reson Imaging*. 2016;43(1):107-14. DOI:10.1002/jmri.24962
11. Bolger AF, Heiberg E, Karlsson M, et al. Transit of blood flow through the human left ventricle mapped by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2007;9(5):741-7. DOI:10.1080/10976640701544530
12. Stoll VM, Loudon M, Eriksson J, et al. Test-retest variability of left ventricular 4D flow cardiovascular magnetic resonance measurements in healthy subjects. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018;20(1):15. DOI:10.1186/s12968-018-0432-4
13. Zajac J, Eriksson J, Dyverfeldt P, et al. Turbulent kinetic energy in normal and myopathic left ventricles. *J Magn Reson Imaging*. 2015;41(4):1021-9. DOI:10.1002/jmri.24633
14. Browning JR, Hertzberg JR, Schroeder JD, Fenster BE. 4D Flow Assessment of Vorticity in Right Ventricular Diastolic Dysfunction. *Bioengineering (Basel)*. 2017;4(2). DOI:10.3390/bioengineering4020030
15. Kim H, Sheitt H, Wilton SB, et al. Left Ventricular Flow Distribution as a Novel Flow Biomarker in Atrial Fibrillation. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021;9:725121. DOI:10.3389/fbioe.2021.725121
16. Barker N, Fidock B, Johns CS, et al. A Systematic Review of Right Ventricular Diastolic Assessment by 4D Flow CMR. *Biomed Res Int*. 2019;2019:6074984. DOI:10.1155/2019/6074984
17. Pedrizzetti G, Arvidsson PM, Töger J, et al. On estimating intraventricular hemodynamic forces from endocardial dynamics: A comparative study with 4D flow MRI. *J Biomech*. 2017;60:203-10. DOI:10.1016/j.jbiomech.2017.06.046
18. Eriksson J, Bolger AF, Ebberts T, Carlhäll CJ. Assessment of left ventricular hemodynamic forces in healthy subjects and patients with dilated cardiomyopathy using 4D flow MRI. *Physiol Rep*. 2016;4(3). DOI:10.14814/phy2.12685
19. Töger J, Arvidsson PM, Bock J, et al. Hemodynamic forces in the left and right ventricles of the human heart using 4D flow magnetic resonance imaging: Phantom validation, reproducibility, sensitivity to respiratory gating and free analysis software. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195597. DOI:10.1371/journal.pone.0195597
20. Warmerdam E, Krings GJ, Leiner T, Grotenhuis HB. Three-dimensional and four-dimensional flow assessment in congenital heart disease. *Heart*. 2020;106(6):421-6. DOI:10.1136/heartjnl-2019-315797
21. Rizk J. 4D flow MRI applications in congenital heart disease. *Eur Radiol*. 2021;31(2):1160-74. DOI:10.1007/s00330-020-07210-z
22. Voges I, Kees J, Jerosch-Herold M, et al. Aortic stiffening and its impact on left atrial volumes and function in patients after successful coarctation repair: a multiparametric cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016;18(1):56. DOI:10.1186/s12968-016-0278-6
23. Catapano F, Pambianchi G, Cundari G, et al. 4D flow imaging of the thoracic aorta: is there an added clinical value? *Cardiovasc Diagn Ther*. 2020;10(4):1068-89. DOI:10.21037/cdt-20-452
24. Юрпольская Л.А., Шляппо М.А., Макаренко В.Н., и др. Методика 4D магнитно-резонансной томографии потока в изучении кровотока у пациентов с коарктацией аорты в отдаленные сроки

- после операции. *Кардиология*. 2020;60(8):54-64 [Yurpolskaya LA, Shlyappo MA, Makarenko VN, et al. 4D FLOW Magnetic Resonance Imaging in the Study of Blood Flow in Patients With Aortic Coarctation in the Long-Term After Surgery. *Kardiologiya*. 2020;60(8):54-64 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2020.8.n1094
25. Riesenkampff E, Fernandes JF, Meier S, et al. Pressure fields by flow-sensitive, 4D, velocity-encoded CMR in patients with aortic coarctation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(9):920-6. DOI:10.1016/j.jcmg.2014.03.017
26. Shiina Y, Inai K, Miyazaki S, Nagao M. Aortic Vorticity, Helicity, and Aortopathy in Adult Patients with Tetralogy of Fallot: Pilot Study Using Four-Dimensional Flow Magnetic Resonance Images. *Pediatr Cardiol*. 2021;42(1):169-77. DOI:10.1007/s00246-020-02466-0
27. Sjöberg P, Bidhult S, Bock J, et al. Disturbed left and right ventricular kinetic energy in patients with repaired tetralogy of Fallot: pathophysiological insights using 4D-flow MRI. *Eur Radiol*. 2018;28(10):4066-76. DOI:10.1007/s00330-018-5385-3
28. Schäfer M, Barker AJ, Jagers J, et al. Abnormal aortic flow conduction is associated with increased viscous energy loss in patients with repaired tetralogy of Fallot. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2020;57(3):588-95. DOI:10.1093/ejcts/ezz246
29. Hu L, Ouyang R, Sun A, et al. Pulmonary artery hemodynamic assessment of blood flow characteristics in repaired tetralogy of Fallot patients versus healthy child volunteers. *Quant Imaging Med Surg*. 2020;10(5):921-33. DOI:10.21037/qims.2020.03.23
30. Jeong D, Anagnostopoulos PV, Roldan-Alzate A, et al. Ventricular kinetic energy may provide a novel noninvasive way to assess ventricular performance in patients with repaired tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;149(5):1339-47. DOI:10.1016/j.jtcvs.2014.11.085
31. Jarvis K, Schnell S, Barker AJ, et al. Caval to pulmonary 3D flow distribution in patients with Fontan circulation and impact of potential 4D flow MRI error sources. *Magn Reson Med*. 2019;81(2):1205-18. DOI:10.1002/mrm.27455
32. Sjöberg P, Heiberg E, Wingren P, et al. Decreased Diastolic Ventricular Kinetic Energy in Young Patients with Fontan Circulation Demonstrated by Four-Dimensional Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Pediatr Cardiol*. 2017;38(4):669-80. DOI:10.1007/s00246-016-1565-6
33. Kamphuis VP, Elbaz MSM, van den Boogaard PJ, et al. Disproportionate intraventricular viscous energy loss in Fontan patients: analysis by 4D flow MRI. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(3):323-33. DOI:10.1093/ehjci/je9096
34. Raimondi F, Martins D, Coenen R, et al. Prevalence of Venovenous Shunting and High-Output State Quantified with 4D Flow MRI in Patients with Fontan Circulation. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2021;3(6):e210161. DOI:10.1148/ryct.210161
35. Valverde I, Nordmeyer S, Uribe S, et al. Systemic-to-pulmonary collateral flow in patients with palliated univentricular heart physiology: measurement using cardiovascular magnetic resonance 4D velocity acquisition. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14(1):25. DOI:10.1186/1532-429X-14-25
36. Tsuneta S, Oyama-Manabe N, Takeda A, et al. The detection of retrograde flow from the left anterior descending artery into the main pulmonary artery by 4D-flow cardiac magnetic resonance in a patient with Bland-White-Garland syndrome. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(4):488. DOI:10.1093/ehjci/je9222
37. Guirgis L, Gouton M, Hascoet S, Paul JF. Four-dimensional flow cardiac magnetic resonance visualization and quantification of a large coronary fistula. *Eur Heart J*. 2019;40(35):2995. DOI:10.1093/eurheartj/ehz478
38. Oyama-Manabe N, Aikawa T, Tsuneta S, Manabe O. Clinical Applications of 4D Flow MR Imaging in Aortic Valvular and Congenital Heart Disease. *Magn Reson Med Sci*. 2022;21:319-26. DOI:10.2463/mrms.rev.2021-0030
39. Lantz J, Gupta V, Henriksson L, et al. Intracardiac Flow at 4D CT: Comparison with 4D Flow MRI. *Radiology*. 2018;289(1):51-8. DOI:10.1148/radiol.2018173017
40. Wiesemann S, Schmitter S, Demir A, et al. Impact of sequence type and field strength (1.5, 3, and 7T) on 4D flow MRI hemodynamic aortic parameters in healthy volunteers. *Magn Reson Med*. 2021;85(2):721-33. DOI:10.1002/mrm.28450

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.09.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Одышка у пациентов в постковидном периоде

В.И. Подзолков, М.В. Ветлужская<sup>✉</sup>, И.Д. Медведев, А.А. Абрамова, Г.А. Кисленко

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

## Аннотация

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) может приводить к возникновению отдаленных последствий, в частности к постковидному синдрому, одним из частых проявлений которого является одышка. В постковидный период одышка может сохраняться от одного до нескольких месяцев и, возможно, лет, существенно влияя на качество жизни пациентов. В обзоре рассмотрены возможные факторы риска и причины одышки в постковидном периоде, включая повреждение легочной ткани, патологию сердечной-сосудистой системы, синдром гипервентиляции, дисфункцию вегетативной нервной системы, детренированность, анемию и пр. Представлен анализ ковид-ассоциированных причин одышки в зависимости от тяжести течения острой COVID-19. Показана важность мультидисциплинарного подхода в диагностике и лечении пациентов с одышкой после перенесенной COVID-19.

**Ключевые слова:** одышка, COVID-19, постковидный синдром, синдром гипервентиляции, постковидный легочный фиброз, синдром последствий интенсивной терапии

**Для цитирования:** Подзолков В.И., Ветлужская М.В., Медведев И.Д., Абрамова А.А., Кисленко Г.А. Одышка у пациентов в постковидном периоде. Терапевтический архив. 2024;96(7):706–712. DOI: 10.26442/00403660.2024.07.202785

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

## Dyspnea in post-COVID-19 patients: A review

Valery I. Podzolkov, Maria V. Vetluzhskaya<sup>✉</sup>, Ivan D. Medvedev, Antonina A. Abramova, Galina A. Kislenco

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

## Abstract

New coronavirus infection may lead to long-term consequences, particularly to post-COVID syndrome, one of the most common manifestations of which is dyspnea. Post-COVID-19 shortness of breath may persist from one to several months and even years that results in low quality of life of patients. The review highlights possible risk factors and causes of dyspnea in post-COVID period such as lung damage, cardiovascular pathology, hyperventilation syndrome, dysfunction of the autonomic nervous system, detraining, anemia, etc. The authors present data about COVID-19-associated causes of dyspnea and severity of acute COVID-19. The review emphasizes the importance of a multidisciplinary approach to the diagnosis and treatment of patients with shortness of breath in post-COVID-19 period.

**Keywords:** dyspnea, COVID-19, post-COVID syndrome, hyperventilation syndrome, post-COVID-19 pulmonary fibrosis, post intensive care syndrome

**For citation:** Podzolkov VI, Vetluzhskaya MV, Medvedev ID, Abramova AA, Kislenco GA. Dyspnea in post-COVID-19 patients: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(7):706–712. DOI: 10.26442/00403660.2024.07.202785

Одышка – одна из наиболее распространенных жалоб в клинической практике (КП), частота которой у взрослых в общей популяции составляет 10–49% [1]. Согласно определению Американского торакального общества одышка представляет собой «субъективное ощущение дискомфорта при дыхании, который имеет разные проявления и степень выраженности» [2]. Степень дыхательного дискомфорта не всегда коррелирует с тяжестью состояния

пациента и/или наличием органической патологии, однако оказывает существенное влияние на качество жизни (КЖ) пациента и его психоэмоциональный статус.

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) привела к повышенному интересу клиницистов к проблеме одышки, т.к. это один из наиболее частых симптомов, беспокоящих пациентов, перенесших COVID-19, причем речь, как правило, идет о хронической

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Ветлужская Мария Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского.  
E-mail: vetluzhskaya\_m\_v@staff.sechenov.ru

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

Медведев Иван Дмитриевич – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Абрамова Антонина Аркадьевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Кисленко Галина Андреевна – студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

<sup>✉</sup>Maria V. Vetluzhskaya. E-mail: vetluzhskaya\_m\_v@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0001-9733-4813

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

Ivan D. Medvedev. ORCID: 0000-0003-4210-2841

Antonina A. Abramova. ORCID: 0000-0002-3311-6072

Galina A. Kislenco. ORCID: 0009-0003-7734-8830

одышке, сохраняющейся более 1 мес. По данным систематического обзора 2021 г., одышка наблюдалась у 61% из 5440 участников 25 обсервационных исследований и входила в тройку лидеров проявлений постковидного синдрома (ПКС) наряду с кардиалгией и усталостью, частота которых составила 89 и 65% соответственно [3]. Аналогичные данные описаны в систематическом обзоре 2022 г., включившем 13 клинических исследований: одышка беспокоила 14,55–71% пациентов в возрасте 15–67 лет [4].

По данным Всемирной организации здравоохранения, число заболевших COVID-19 к марту 2023 г. составило 682 041 292 в мире и 22 348 867 в России, соответственно, можно предполагать, что одышка после COVID-19 будет наблюдаться примерно у 99–484 млн людей [5]. Сохранение и/или появление симптомов более 4 нед после COVID-19 получило название «долгий ковид» (long COVID). При этом выделяют продолжающийся симптоматический COVID-19 (в течение 4–12 нед) и ПКС, который сохраняется >12 нед при отсутствии альтернативного диагноза (рис. 1) [6].

Возникновение одышки после COVID-19 может быть обусловлено разными причинами и требует проведения тщательного дифференциального диагноза для выбора оптимальной тактики ведения пациента. Одной из причин многообразия постковидной одышки является мультиорганное поражение при COVID-19 за счет особенностей локализации рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2, являющихся входными воротами для вируса SARS-CoV-2 (вызывающего COVID-19), которых больше всего в дыхательных путях, эпителии альвеол легких, тонкого кишечника и почек, а также в эндотелии артерий и вен, гладкомышечном слое артерий [7]. Кроме того, существуют данные о возможности непосредственного инфицирования вирусом SARS-CoV-2 нейронов [8], что также может способствовать возникновению постковидных проявлений.

Основные гипотезы, объясняющие развитие ПКС, представлены на рис. 2.

Прямое повреждение вирусом, микро- и макрососудистый тромбоз, системное воспаление, развитие ковид-ассоциированной эндотелиальной дисфункции приводят к нарушениям функции дыхательной системы (ДС), сердечно-сосудистой системы (ССС) и нервной системы (НС) как в острый период COVID-19, так и в дальнейшем в виде отдаленных последствий, в том числе одышки.

Какие факторы увеличивают вероятность возникновения одышки в постковидный период (ПКП)?

Согласно данным систематического обзора 2022 г., включающего 119 клинических исследований, одышка после COVID-19 возникала чаще у женщин (22% по сравнению с 14% у мужчин;  $p < 0,001$ ), лиц старше 50 лет (29% по сравнению с 21% у лиц моложе 50 лет;  $p = 0,024$ ), жителей Европы и Северной Америки (31 и 23% соответственно по сравнению с 13% у жителей Азии;  $p < 0,001$ ), после тяжелого течения COVID-19 (26% по сравнению с 16% при легкой и средней степени тяжести;  $p < 0,001$ ) [9]. Одышку чаще диагностировали при очных визитах – в 33% случаев, по сравнению с онлайн-посещениями и телефонными визитами, а также при анализе электронных историй болезни, при которых ее выявляли в 23, 21 и 11% случаев соответственно ( $p < 0,001$ ).

В ряде исследований показано, что риск развития одышки в ПКП выше у пациентов с ожирением и предшествующими сопутствующими заболеваниями, в частности при наличии в анамнезе хронической обструктивной болезни легких [10].



Рис. 1. Классификация постковидных проявлений.

Fig. 1. Classification of post-COVID manifestations.



Рис. 2. Возможные механизмы возникновения ПКС.

Fig. 2. Possible mechanisms of post-COVID syndrome occurrence.

Выявлена тенденция к снижению частоты одышки с течением времени. Так, в исследовании В. Zheng и соавт. (2022 г.) через 1–6 мес после COVID-19 одышку наблюдали у 28% пациентов, через 7–12 мес – у 20% ( $p < 0,05$ ) [9]. Важно отметить, что развитие одышки в ПКП может быть обусловлено как декомпенсацией диагностированных ранее, до острого COVID-19, хронических заболеваний (ХЗ), так и манифестацией новых.

К наиболее частым причинам хронической одышки в КП врача-терапевта относят хроническую обструктивную болезнь легких, хроническую сердечную недостаточность, анемию. Сохранение и/или прогрессирование одышки в ПКП у пациентов с наличием данных заболеваний в анамнезе может быть обусловлено проявлением основного заболевания, что обуславливает необходимость их обследования по стандартам, рекомендованным при соответствующих нозологиях.

Можно выделить ковид-ассоциированные причины одышки (рис. 3).

У пациентов с легким/бессимптомным течением COVID-19 дискомфорт при дыхании обусловлен, как правило, функциональными нарушениями: синдромом

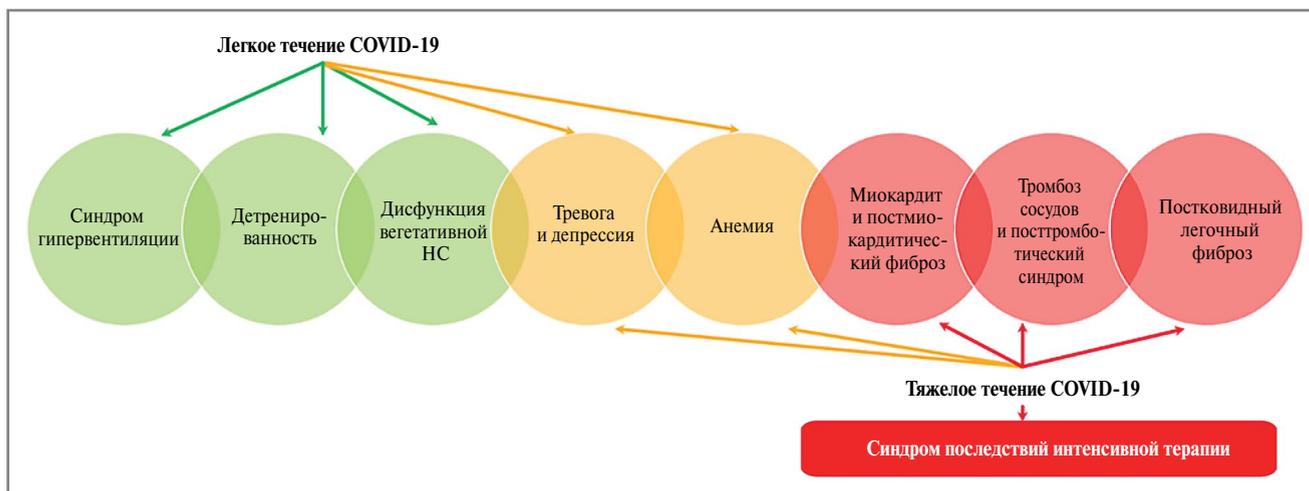


Рис. 3. Ковид-ассоциированные причины одышки в ПКП.

Fig. 3. COVID-associated causes of shortness of breath in post-COVID period.

гипервентиляции, детренированностью. Наряду с этим у пациентов может возникать дисфункция вегетативной НС (ДВНС).

### Синдром гипервентиляции в ПКП

Причиной синдрома гипервентиляции считается избыточная стимуляция дыхательного центра в продолговатом мозге, что, соответственно, приводит к ощущению нехватки воздуха. Важно отметить, что у пациентов с ПКС после легкого течения COVID-19 провоцирующим фактором гипервентиляции является физическая нагрузка (ФН), при этом, как правило, отсутствуют изменения газового состава артериальной крови или признаки патологии ДС или ССС, которые могли бы привести к гипервентиляции [11]. Возможно, данный процесс связан с возникновением афферентных сигналов от скелетной мускулатуры, по аналогии с миалгическим энцефаломиелитом/синдромом хронической усталости, проявления которого очень похожи на ПКС. Так, согласно данным К. Wirth и соавт. (2021 г.), у больных с миалгическим энцефаломиелитом возникают дисфункция митохондрий и нарушение микроциркуляции в скелетных мышцах [12], что может приводить к дискомфорту при дыхании.

### Детренированность

Снижение толерантности к ФН наблюдается в той или иной степени у большинства пациентов после COVID-19, в связи с чем, согласно рекомендациям Европейского респираторного общества и Американского торакального общества, каждому пациенту в ПКП целесообразно проведение кардиопульмонального нагрузочного теста [13], анализ результатов которого позволяет предполагать, что основной причиной низкой переносимости ФН, наблюдаемой в 30–55% случаев после COVID-19, является именно детренированность, а не патология ДС или ССС [14–16]. Соответственно, для данных пациентов, как правило, характерно снижение КЖ при сохранении благоприятного прогноза.

### Дисфункция вегетативной НС

В последние годы в качестве одной из возможных причин развития ДВНС рассматриваются аутоиммунные процессы, в частности образование аутоантител к рецепторам, сопря-

женным с G-белком (G-protein-coupled receptors – GPCRs), или к так называемым серпантинным рецепторам [17].

В ряде исследований подтверждена роль COVID-19 как триггера аутоиммунных реакций [18, 19], а согласно G. Wallukat и соавт. (2021 г.) аутоантитела к серпантинным рецепторам обнаружены у пациентов с клиникой ПКС [20], что объясняет появление ДВНС после перенесенного COVID-19 [21]. Интересно отметить схожесть клинических проявлений ПКС с миалгическим энцефаломиелитом/синдромом хронической усталости после других вирусных инфекций, при которых также обсуждается роль ДВНС [22, 23].

### Тревога и депрессия

Связь тревоги и депрессии с возникновением одышки обнаружена еще до пандемии COVID-19, причем не только у пациентов с ХЗ легких [24], но и в общей популяции [25].

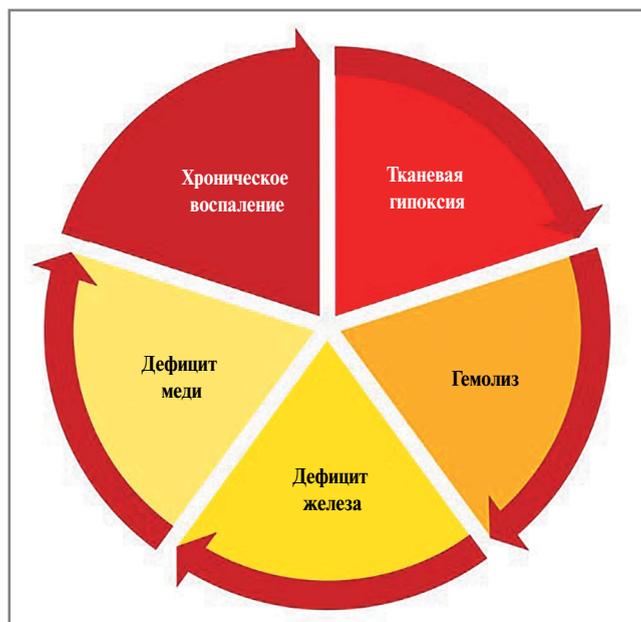
Согласно данным систематического обзора и метаанализа (2022 г.), включавшего 151 исследование из 32 стран с участием 1 285 407 пациентов, частота психиатрических нарушений (в том числе депрессии, тревоги, посттравматического стрессового расстройства) в ПКП достигает 25,7% (95% доверительный интервал 21,4–30,2) [26].

По данным L. Premraj и соавт. (2022 г.), тревога и депрессия в ПКП встречались чаще у пациентов, получавших амбулаторное лечение острого COVID-19 – в 31 и 27% случаев соответственно, по сравнению с госпитализированными больными, у которых приведенные психиатрические проявления выявлены в 16 и 12% случаев [27]. При оценке влияния временного фактора на возникновение психиатрических проявлений, в частности при сравнении временных интервалов «3–6 мес» и «>6 мес» после COVID-19, обнаружена парадоксальная тенденция к увеличению распространенности тревоги и депрессии в отдаленные сроки [27].

### Анемия в ПКП

В общей КП частой причиной одышки является анемия, основные причины которой в ПКП представлены на рис. 4.

В ряде исследований показано, что вирус SARS-CoV-2 может поражать клетки-предшественники эритропоэза [28, 29], что в свою очередь приводит к изменениям структуры эритроцитов, например к повышению индекса RDW (ширины распределения эритроцитов) [30] и сниже-



**Рис. 4. Основные причины анемии после COVID-19.**

**Fig. 4. The main causes of anemia after COVID-19.**

нию способности эритроцитов связывать кислород с последующим развитием тканевой гипоксии [31].

Кроме того, у больных COVID-19 повышен риск развития гемолитической анемии [32, 33], что обусловлено наличием на поверхности эритроцитов специфических рецепторов, с которыми может связываться SARS-CoV-2, в частности белка CD-147 (кластера дифференцировки 147) и анион-транспортного белка 3 (Band 3 protein). Гемолиз возникает либо вследствие прямого цитотоксического эффекта, либо за счет образования аутоантител с последующим разрушением клетки [34]. В исследовании A. Algassim и соавт. (2021 г.) аутоиммунная гемолитическая анемия выявлена у 9% госпитализированных пациентов с COVID-19 и у 14,7% больных, проходивших лечение в отделении интенсивной терапии, при этом снижение уровня гемоглобина менее 120 г/л связывали с неблагоприятным прогнозом и увеличением длительности госпитализации [35].

Наличие хронического воспаления с высокими уровнями таких маркеров, как интерлейкин-6, С-реактивный белок, гепсидин, у больных, перенесших COVID-19, может приводить к развитию анемии и ХЗ, в частности за счет негативного влияния воспалительных цитокинов на клеточ-предшественники эритропоэза [36].

В ряде исследований показано, что у 90% пациентов, госпитализированных по поводу острого COVID-19, обнаружен низкий уровень сывороточного железа [37, 38]. При этом у 30% пациентов дефицит железа сохраняется через 60 дней после заболевания [39].

Наряду с перечисленными еще одной из причин развития анемии может быть передозировка цинк-содержащих витаминов и биодобавок за счет формирования дефицита меди и/или дефицита железа [40].

### **Одышка у пациентов после тяжелого течения острого COVID-19**

При тяжелом течении COVID-19 одышка возникает чаще [41]. В этом случае, как правило, выявляются структурные поражения органов: постковидный легочный фиброз (ПЛФ), тромбоз сосудов легких и посттромбоэмбо-

лический синдром, миокардит и постмиокардитический фиброз. Отдельно в качестве причин одышки после тяжелого течения COVID-19 и лечения в условиях реанимации можно выделить синдром «после-интенсивной терапии».

### **Постковидный легочный фиброз**

ПЛФ является одним из самых тяжелых и неблагоприятных последствий COVID-19. Согласно данным систематического обзора 2022 г. с включением 13 исследований и 2018 пациентов, распространенность ПЛФ достигала 44,9% [42]. Приведенные данные сопоставимы с частотой ЛФ после эпидемий других коронавирусов: SARS-CoV и MERS-CoV – 62 и 33 % соответственно [43, 44].

Распространенность ПЛФ зависит от возраста: средний возраст пациентов с данной патологией и без нее составил 59 и 48,5 года соответственно ( $p=0,0033$ ). Факторами риска ПЛФ являются ковид-ассоциированная пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, сепсис, связанный с COVID-19, тромбоз легочной артерии (ТЭЛА), а также искусственная вентиляция легких, т.е. тяжелое течение острого COVID-19 [45].

Риск развития ПЛФ достоверно выше у пациентов с такими косвенными проявлениями тяжелого течения COVID-19, как длительная госпитализация, лечение в условиях отделения интенсивной терапии и реанимации, терапия антибиотиками и стероидами [42].

### **Тромбоз сосудов легких и посттромбоэмболический синдром**

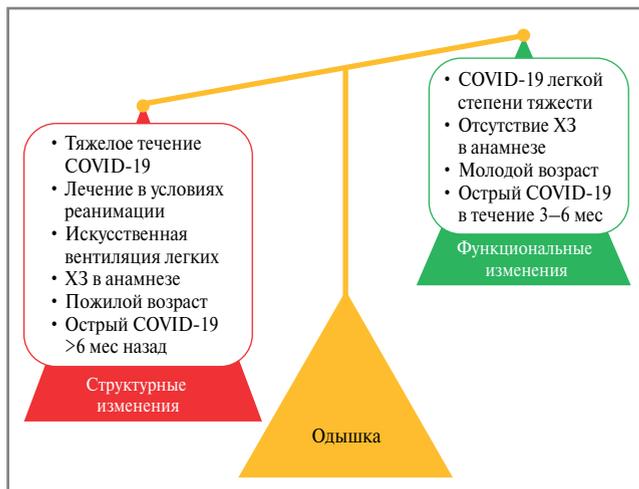
Доказано, что в острый период COVID-19 у пациентов повышен риск венозных тромбозов (ВТЭО) – тромбоза глубоких вен и ТЭЛА, которые выявляются примерно у 5–15% пациентов [46]. Хотя частота ВТЭО достигает максимума в острый период COVID-19 – 46,4 случая на 100 тыс. населения, а затем существенно снижается в ПКП – до 1,4 через 91–80 дней после COVID-19, риск развития данных осложнений остается повышенным даже в ПКП. По данным V. Lo Re 3rd и соавт. (2010 г.), риск тромбоза глубоких вен через 90 дней после острого COVID-19 выше по сравнению с гриппом (отношение шансов 1,89) [47]. К факторам риска ВТЭО после выписки из стационара относят ВТЭО в анамнезе, уровень С-реактивного белка перед выпиской >10 мг/мл и D-димера (маркера тромбообразования) >3 мкг/мл [48].

### **Миокардит и постмиокардитический фиброз**

Согласно данным мультицентрового ретроспективного исследования с участием 56 963 пациентов распространенность миокардита составила 2,4–4,1 на 1 тыс. госпитализированных с COVID-19 пациентов [49].

В проспективном исследовании V. Puntmann и соавт. (2022 г.) с оценкой клинических данных и результатов магнитно-резонансной томографии сердца на 109 и 329-й день после диагностированного COVID-19 обнаружено, что у пациентов с сердечно-сосудистыми жалобами на первом визите чаще определяли признаки миокардита и перикардита, при этом на втором визите жалобы сохранялись у 53%, а новые симптомы появились у 5% больных [50].

Данные по долгосрочным проявлениям приведенного сердечно-сосудистого осложнения COVID-19 достаточно ограничены, однако, согласно рекомендациям Американской коллегии кардиологов, профессиональным спортсменам целесообразно ограничить ФН в течение 3–6 мес после ковид-ассоциированного миокардита [51]. В когортном исследовании с участием 100 пациентов в ПКП повышен-



**Рис. 5. Факторы, повышающие и/или понижающие вероятность структурных или функциональных изменений как причины одышки в ПКП.**

**Fig. 5. Factors that increase and/or decrease the likelihood of structural or functional changes as a cause of dyspnea in post-COVID period.**

ные сигналы на T1-взвешенных изображениях выявлены в 73%, на T2-взвешенных изображениях – в 60%, фиброз миокарда – в 32% случаев [52].

Наряду с ковид-ассоциированным повреждением миокарда в настоящее время описаны случаи мРНК вакциноопосредованного миокардита. Так, по данным Ø. Karlstad и соавт. (2022 г.), выявлено 107 случаев у 23,1 млн вакцинированных в Дании, Финляндии, Норвегии и Швеции [53]. При этом отдаленный прогноз у них в целом благоприятный, а преимущества вакцинации, по мнению исследователей, выше риска развития данного осложнения [54].

Причиной одышки может стать синусовая тахикардия [55], которая часто наблюдается при COVID-19. Так, согласно данным В.И. Подзолкова и соавт. (2021 г.) данная аритмия выявлена у каждого 5-го пациента, госпитализированного с COVID-19 [56].

### Синдром последствий интенсивной терапии

Приведенный синдром, описанный у пациентов, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии, может наблюдаться в течение многих месяцев. Причиной длительно сохраняющейся одышки у таких пациентов могут быть нейромышечные проявления (полимионопатия критических состояний и респираторная нейропатия), когнитивно-ментальные нарушения (тревога, депрессия, посттравматическое стрессовое расстройство), а также длительная иммобилизация [57, 58].

В когортных исследованиях у пациентов после тяжелого COVID-19 и лечения в условиях отделения реанима-

ции и интенсивной терапии достоверно чаще наблюдали депрессию, тревогу и посттравматическое стрессовое расстройство, причем даже через 6 мес после выписки из стационара [59, 60].

Соответственно, одышка является одной из самых распространенных жалоб после перенесенного COVID-19, выявление причин которой требует проведения тщательного дифференциального диагноза и оценки вероятности функциональных/органических изменений в ПКП (рис. 5).

Для осуществления диагностического поиска, наряду с тщательным физикальным осмотром и такими рутинными лабораторно-инструментальными методами исследования при одышке, как общий анализ крови, панель обмена железа (железа сыворотки, ферритина, трансферрина), коагулограмма, сатурация крови кислородом, обзорная рентгенография органов грудной клетки, электрокардиография, трансторакальная эхокардиография, спирометрия, целесообразно провести кардиопульмональный тест, компьютерную томографию легких (при подозрении на интерстициальные болезни легких), магнитно-резонансную томографию сердца (при подозрении на миокардит), компьютерную томографическую ангиографию (при подозрении на ТЭЛА), функциональные тесты – пробу с 6-минутной ходьбой, ортостатическую пробу, а также следует использовать опросники для оценки КЖ (EQ 5D, SF-36 и пр.), уровня тревоги и депрессии (Госпитальную шкалу HADS, GAD-7, PHQ-9 и пр.), вероятности синдрома гипервентиляции (Наймигенский опросник).

**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: В.И. Подзолков – разработка концепции, окончательное утверждение рукописи; М.В. Ветлужская – разработка концепции, написание статьи, редактирование; И.Д. Медведев, А.А. Абрамова, Г.А. Кисленко – сбор данных, написание 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 work: V.I. Podzolkov – concept development, final approval of the manuscript; M.V. Vetluzhskaya – concept development, article writing, editing; I.D. Medvedev, A.A. Abramova, G.A. Kislenco – data collection, article writing.

**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

ВТЭО – венозные тромбоемболические осложнения  
ДВНС – дисфункция вегетативной нервной системы  
ДС – дыхательная система  
КЖ – качество жизни  
КП – клиническая практика  
НС – нервная система  
ПКП – постковидный период  
ПКС – постковидный синдром

ПЛФ – постковидный легочный фиброз  
ССС – сердечно-сосудистая система  
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии  
ФН – физическая нагрузка  
ХЗ – хроническое заболевание  
COVID-19 – коронавирусная инфекция  
SARS-CoV-2 – вирус, вызывающий коронавирусную инфекцию

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Karki P. Prevalence and cause of Dyspnea in a general population: The Tromsø Study. HEL-3950 Master's thesis in Public Health September. Available at: <https://munin.uit.no/bitstream/handle/10037/8313/thesis.pdf?sequence=2&isAllowed=y>. Accessed: 26.12.2023.
- Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, et al. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(4):435-52. DOI:10.1164/rccm.201111-2042ST
- Cabrera Martimbiano AL, Pacheco RL, Bagattini ÂM, Riera R. Frequency, signs and symptoms, and criteria adopted for long COVID-19: A systematic review. *Int J Clin Pract*. 2021;75(10):e14357. DOI:10.1111/ijcp.14357
- d'Ettorre G, Gentilini Cacciola E, Santinelli L, et al. Covid-19 sequelae in working age patients: A systematic review. *J Med Virol*. 2022;94(3):858-68. DOI:10.1002/jmv.27399
- Статистика коронавируса в мире. Режим доступа: <https://gogov.ru/covid-19/world>. Ссылка активна на 26.12.2023 [Statistika koronavirusa v mire. Available at: <https://gogov.ru/covid-19/world>. Accessed: 26.12.2023 (in Russian)].
- COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567261>. Accessed: 26.12.2023.
- Cardiology, United States American College. COVID-19 Clinical Guidance for the Cardiovascular Care Team. Available at: <https://www.acc.org/~media/665AFA1E710B4B3293138D14BE8D1213.pdf>. Accessed: 26.12.2023.
- Wu Y, Xu X, Chen Z, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 2020;87:18-22. DOI:10.1016/j.bbi.2020.03.031
- Zheng B, Daines L, Han Q, et al. Prevalence, risk factors and treatments for post-COVID-19 breathlessness: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2022;31(166). DOI:10.1183/16000617.0071-2022
- Awatade NT, Wark PAB, Chan ASL, et al. The Complex Association between COPD and COVID-19. *J Clin Med*. 2023;12(11). DOI:10.3390/jcm12113791
- Wirth KJ, Scheibenbogen C. Dyspnea in Post-COVID Syndrome following Mild Acute COVID-19 Infections: Potential Causes and Consequences for a Therapeutic Approach. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(3). DOI:10.3390/medicina58030419
- Wirth KJ, Scheibenbogen C. Pathophysiology of skeletal muscle disturbances in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *J Transl Med*. 2021;19(1):162. DOI:10.1186/s12967-021-02833-2
- Bai C, Chotirmall SH, Rello J, et al. Updated guidance on the management of COVID-19: from an American Thoracic Society/European Respiratory Society coordinated International Task Force (29 July 2020). *Eur Respir Rev*. 2020;29(157). DOI:10.1183/16000617.0287-2020
- Rinaldo RF, Mondoni M, Parazzini EM, et al. Deconditioning as main mechanism of impaired exercise response in COVID-19 survivors. *Eur Respir J*. 2021;58(2). DOI:10.1183/13993003.00870-2021
- Jahn K, Sava M, Sommer G, et al. Exercise capacity impairment after COVID-19 pneumonia is mainly caused by deconditioning. *Eur Respir J*. 2022;59(1). DOI:10.1183/13993003.01136-2021
- Gao Y, Chen R, Geng Q, et al. Cardiopulmonary exercise testing might be helpful for interpretation of impaired pulmonary function in recovered COVID-19 patients. *Eur Respir J*. 2021;57(1). DOI:10.1183/13993003.04265-2020
- Halpert G, Amital H, Shoenfeld Y. Dysregulation of G protein-coupled receptors of the autonomic nervous system, adrenergic and muscarinic acetylcholine receptors, in patients with autoimmune dysautonomic-related disorders. *Brain Behav Immun Health*. 2020;4:100056. DOI:10.1016/j.bbih.2020.100056
- Dotan A, Shoenfeld Y. Perspectives on vaccine induced thrombotic thrombocytopenia. *J Autoimmun*. 2021;121:102663. DOI:10.1016/j.jaut.2021.102663
- Dotan A, Mahroum N, Bogdanos DP, Shoenfeld Y. COVID-19 as an infectome paradigm of autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(1):63-4. DOI:10.1016/j.jaci.2021.11.009
- Wallukat G, Hohberger B, Wenzel K, et al. Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms. *J Transl Autoimmun*. 2021;4:100100. DOI:10.1016/j.jtauto.2021.100100
- Dotan A, David P, Arnheim D, Shoenfeld Y. The autonomic aspects of the post-COVID19 syndrome. *Autoimmun Rev*. 2022;21(5):103071. DOI:10.1016/j.autrev.2022.103071
- Goodman BP, Khoury JA, Blair JE, Grill MF. COVID-19 Dysautonomia. *Front Neurol*. 2021;12:624968. DOI:10.3389/fneur.2021.624968
- Ursini F, Ciaffi J, Mancarella L, et al. Fibromyalgia: a new facet of the post-COVID-19 syndrome spectrum? Results from a web-based survey. *RMD Open*. 2021;7(3). DOI:10.1136/rmdopen-2021-001735
- Neuman A, Gunnbjörnsdóttir M, Tunsäter A, et al. Dyspnea in relation to symptoms of anxiety and depression: A prospective population study. *Respir Med*. 2006;100(10):1843-9. DOI:10.1016/j.rmed.2006.01.016
- Currow DC, Chang S, Reddel HK, et al. Breathlessness, Anxiety, Depression, and Function-The BAD-F Study: A Cross-Sectional and Population Prevalence Study in Adults. *J Pain Symptom Manage*. 2020;59(2):197-205.e2. DOI:10.1016/j.jpainsymman.2019.09.021
- Zeng N, Zhao YM, Yan W, et al. A systematic review and meta-analysis of long term physical and mental sequelae of COVID-19 pandemic: call for research priority and action. *Mol Psychiatry*. 2023;28(1):423-33. DOI:10.1038/s41380-022-01614-7
- Premraj L, Kannapadi NV, Briggs J, et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2022;434:120162. DOI:10.1016/j.jns.2022.120162
- Huerga Encabo H, Grey W, Garcia-Albornoz M, et al. Human Erythroid Progenitors Are Directly Infected by SARS-CoV-2: Implications for Emerging Erythropoiesis in Severe COVID-19 Patients. *Stem Cell Reports*. 2021;16(3):428-36. DOI:10.1016/j.stemcr.2021.02.001
- Elahi S. Hematopoietic responses to SARS-CoV-2 infection. *Cell Mol Life Sci*. 2022;79(3):187. DOI:10.1007/s00018-022-04220-6
- Grau M, Ibershoff L, Zacher J, et al. Even patients with mild COVID-19 symptoms after SARS-CoV-2 infection show prolonged altered red blood cell morphology and rheological parameters. *J Cell Mol Med*. 2022;26(10):3022-30. DOI:10.1111/jcmm.17320
- Cosic I, Cosic D, Loncarevic I. RRM Prediction of Erythrocyte Band3 Protein as Alternative Receptor for SARS-CoV-2. *Virus Appl Sci*. 2020;10(11):4053. DOI:10.3390/app10114053
- AbouYabis AN, Bell GT. Hemolytic Anemia Complicating COVID-19 Infection. *J Hematol*. 2021;10(5):221-7. DOI:10.14740/jh906
- Taherifard E, Taherifard E, Movahed H, Mousavi MR. Hematologic autoimmune disorders in the course of COVID-19: a systematic review of reported cases. *Hematology*. 2021;26(1):225-39. DOI:10.1080/16078454.2021.1881225
- Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Kaushik A, et al. Hemolytic anemia in COVID-19. *Ann Hematol*. 2022;101(9):1887-95. DOI:10.1007/s00277-022-04907-7
- Algassim AA, Elghazaly AA, Alnahdi AS, et al. Prognostic significance of hemoglobin level and autoimmune hemolytic anemia in SARS-CoV-2 infection. *Ann Hematol*. 2021;100(1):37-43. DOI:10.1007/s00277-020-04256-3
- Suriawinata E, Mehta KJ. Iron and iron-related proteins in COVID-19. *Clin Exp Med*. 2023;23(4):969-91. DOI:10.1007/s10238-022-00851-y
- Zhao K, Huang J, Dai D, et al. Serum Iron Level as a Potential Predictor of Coronavirus Disease 2019 Severity and Mortality: A Retrospective Study. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(7):ofaa250. DOI:10.1093/ofid/ofaa250
- Nai A, Lorè NI, Pagani A, et al. Hepcidin levels predict Covid-19 severity and mortality in a cohort of hospitalized Italian patients. *Am J Hematol*. 2021;96(1):E32-5. DOI:10.1002/ajh.26027
- Sonnweber T, Boehm A, Sahanic S, et al. Persisting alterations of iron homeostasis in COVID-19 are associated with non-resolving lung pathologies and poor patients' performance: a prospective observational cohort study. *Respir Res*. 2020;21(1):276. DOI:10.1186/s12931-020-01546-2
- Jeng SS, Chen YH. Association of Zinc with Anemia. *Nutrients*. 2022;14(22). DOI:10.3390/nu14224918

41. Blanco JR, Cobos-Ceballos MJ, Navarro F, et al. Pulmonary long-term consequences of COVID-19 infections after hospital discharge. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(6):892-6. DOI:10.1016/j.cmi.2021.02.019
42. Hama Amin BJ, Kakamad FH, Ahmed GS, et al. Post COVID-19 pulmonary fibrosis; a meta-analysis study. *Ann Med Surg (Lond).* 2022;77:103590. DOI:10.1016/j.amsu.2022.103590
43. Antonio GE, Wong KT, Hui DS, et al. Thin-section CT in patients with severe acute respiratory syndrome following hospital discharge: preliminary experience. *Radiology.* 2003;228(3):810-5. DOI:10.1148/radiol.2283030726
44. Das KM, Lee EY, Singh R, et al. Follow-up chest radiographic findings in patients with MERS-CoV after recovery. *Indian J Radiol Imaging.* 2017;27(3):342-9. DOI:10.4103/ijri.IJRI\_469\_16
45. Харагезов Д.А., Лазутин Ю.Н., Мирзоян Э.А., и др. Фиброз легких как следствие COVID-19. Обзор литературы. *Современные проблемы науки и образования.* 2022;2:143 [Kharagezov DA, Lazutin YN, Mirzoyan EA, et al. Fibrosis of the lungs as a consequence of COVID-19. Literature review. *Modern Problems of Science and Education.* 2022;2:143 (in Russian)]. DOI:10.17513/spno.31592
46. Al-Ani F, Chegade S, Lazo-Langner A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thromb Res.* 2020;192:152-60. DOI:10.1016/j.thromres.2020.05.039
47. Lo Re V 3rd, Dutcher SK, Connolly JG, et al. Association of COVID-19 vs Influenza With Risk of Arterial and Venous Thrombotic Events Among Hospitalized Patients. *JAMA.* 2022;328(7):637-51. DOI:10.1001/jama.2022.13072
48. Li P, Zhao W, Kaatz S, et al. Factors Associated With Risk of Postdischarge Thrombosis in Patients With COVID-19. *JAMA Netw Open.* 2021;4(11):e2135397. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2021.35397
49. Ammirati E, Lupi L, Palazzini M, et al. Prevalence, Characteristics, and Outcomes of COVID-19-Associated Acute Myocarditis. *Circulation.* 2022;145(15):1123-39. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056817
50. Puntmann VO, Martin S, Shchendrygina A, et al. Long-term cardiac pathology in individuals with mild initial COVID-19 illness. *Nat Med.* 2022;28(10):2117-23. DOI:10.1038/s41591-022-02000-0
51. Writing Committee, Gluckman TJ, Bhavne NM, et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Cardiovascular Sequelae of COVID-19 in Adults: Myocarditis and Other Myocardial Involvement, Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection, and Return to Play: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(17):1717-56. DOI:10.1016/j.jacc.2022.02.003
52. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1265-73. DOI:10.1001/jamacardio.2020.3557
53. Karlstad Ø, Hovi P, Husby A, et al. SARS-CoV-2 Vaccination and Myocarditis in a Nordic Cohort Study of 23 Million Residents. *JAMA Cardiol.* 2022;7(6):600-12. DOI:10.1001/jamacardio.2022.0583
54. Luk A, Clarke B, Dahdah N, et al. Myocarditis and Pericarditis After COVID-19 mRNA Vaccination: Practical Considerations for Care Providers. *Can J Cardiol.* 2021;37(10):1629-34. DOI:10.1016/j.cjca.2021.08.001
55. Ruzieh M, Moustafa A, Sabbagh E, et al. Challenges in Treatment of Inappropriate Sinus Tachycardia. *Curr Cardiol Rev.* 2018;14(1):42-4. DOI:10.2174/1573403X13666171129183826
56. 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
57. Белкин А.А. Синдром последствий интенсивной терапии (ПИТ-синдром). *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова.* 2018;2:12-23 [Belkin AA. Syndrome Effects of Intensive Therapy – Post Intensive Care Syndrome (PICS). *Alexander Saltanov Intensive Care Herald.* 2018;2:12-23 (in Russian)]. DOI:10.21320/1818-474X-2018-2-12-23
58. Sankar K, Gould MK, Prescott HC. Psychological Morbidity After COVID-19 Critical Illness. *Chest.* 2023;163(1):139-47. DOI:10.1016/j.chest.2022.09.035
59. Imran J, Nasa P, Alexander L, et al. Psychological distress among survivors of moderate-to-critical COVID-19 illness: A multicentric prospective cross-sectional study. *Indian J Psychiatry.* 2021;63(3):285-9. DOI:10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry\_1074\_20
60. Magnúsdóttir I, Lovik A, Unnarsdóttir AB, et al. Acute COVID-19 severity and mental health morbidity trajectories in patient populations of six nations: an observational study. *Lancet Public Health.* 2022;7(5):e406-16. DOI:10.1016/S2468-2667(22)00042-1

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.01.2024



OMNIDOCTOR.RU

# Последняя болезнь И.С. Тургенева

Л.И. Дворецкий

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

## Аннотация

В статье обсуждаются причины и течение последней болезни И.С. Тургенева. Писателя консультировали многие известные французские и русские врачи, которые ставили различные диагнозы и использовали разнообразные методы лечения. Основным заболеванием, ставшим причиной смерти Тургенева, считается миксосаркома (один из вариантов саркомы) с поражением мягких тканей и грудных позвонков. В статье приводятся данные и обсуждаются альтернативные диагностические версии о характере заболевания и причинах смерти великого русского писателя.

**Ключевые слова:** И.С. Тургенев, Н.А. Белоголовый, грудная жаба, опухоль позвоночника, миксосаркома

**Для цитирования:** Дворецкий Л.И. Последняя болезнь И.С. Тургенева. Терапевтический архив. 2024;96(7):713–717.

DOI: 10.26442/00403660.2024.07.202787

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

HISTORY OF MEDICINE

## The last illness of I.S. Turgenev

Leonid I. Dvoretzky

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

## Abstract

The article discusses the causes and course of the last illness of I.S. Turgenev. The writer was consulted by many famous French and Russian doctors who made various diagnoses and used various methods of treatment. The primary disease that caused Turgenev's death is myxosarcoma (one of the sarcoma variants), involving soft tissues and thoracic vertebrae. The article presents data and discusses alternative diagnostic versions about the nature of the disease and the causes of death of the great Russian writer.

**Keywords:** I.S. Turgenev, N.A. Belogolovy, angina pectoris, spinal tumor, myxosarcoma

**For citation:** Dvoretzky LI. The last illness of I.S. Turgenev. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(7):713–717.

DOI: 10.26442/00403660.2024.07.202787

На обязанности русских врачей  
лежит разъяснить русскому обществу  
самый ход болезни Ивана Сергеевича  
и тот исход ее, который поразил нас.

С.П. Боткин

Медицинское досье И.С. Тургенева содержит богатый клинический материал о различных заболеваниях писателя, в том числе урологических проблемах, сердечной патологии, подагре, желчнокаменной болезни, невротических расстройствах [1]. Особое место в этом досье занимает последняя болезнь И.С. Тургенева, причина которой до настоящего времени привлекает наибольшее внимание биографов и врачей.

**Целью данной статьи** является анализ истории последней болезни И.С. Тургенева, базирующийся на письмах и дневниках писателя, воспоминаниях современников, в том числе наблюдавших и консультирующих его врачей, некоторых документальных материалах. Заметки русских и иностранных врачей представляют собой уникальные медицинские документы, позволяющие проникнуть в «анамнестические недра» И.С. Тургенева и воссоздать клинический сценарий его заболевания.

Первые признаки болезни, ставшей для писателя фатальной, появились в апреле 1882 г., когда у него стали

наблюдаться новые симптомы, не связанные с подагрой, – боли в груди. Консультировавший И.С. Тургенева знаменитый французский врач Жан Мари Шарко диагностировал у него грудную жабу и рекомендовал щадящий домашний режим. «Медицина бессильная против этой болезни, – изрек Ж. Шарко, – надо лежать и ждать недели, месяцы, даже годы». Авторитет Ж. Шарко был настолько непререкаем, что И.С. Тургеневу не оставалось ничего другого, как принять диагноз и подчиниться рекомендациям французского эскулапа. Вот как сам писатель описывает симптоматику своего заболевания в письме к П.В. Анненкову 11 июня 1882 г.: «Я заболел странной, глупой, неопасной, но едва ли излечимой болезнью – *angine de poitrine* [грудная жаба (фр.)]. Она состоит в том, что когда человек лежит неподвижно – он здоров, но как только встает или делает несколько шагов (о восхождении на лестницу и речи быть не может) – с ним делаются невыносимые боли, сперва в левом плече, потом во всей груди, а потом прерывается дыхание. Вот уже 14 дней, как я сижу взаперти у себя в

## Информация об авторе / Information about the author

**Дворецкий Леонид Иванович** – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

**Leonid I. Dvoretzky.** ORCID: 0000-0003-3186-0102

комнате. Ж. Шарко, к которому я наконец обратился, определил мою болезнь – *nevralgie cardiologique goutteuse* [подагрическая сердечная невралгия (фр.)]...» [2]. Если судить по описанию И.С. Тургеневым симптомов своего заболевания, то Ж. Шарко имел все основания предполагать у писателя грудную жабу, описанную Уильямом Геберденом еще в 1768 г. Обозначив болезнь как «сердечная подагрическая невралгия», Ж. Шарко, вероятно, считал подагру, которой страдал писатель, одним из факторов развития заболевания. В другом письме И.С. Тургенев описал методы применяемого лечения: «Я здесь в хороших руках. Мне уже изжарили все плечо посредством *pointes de feu* [прижиганий (фр.)] – и завтра опять пойдет поджаривание – но все это делается только ради принципа. Надежды на выздоровление нет никакой. Со мной как с живым существом покончено; личность же еще сможет немного побарахтаться» [3]. В то время подобные лечебные процедуры назначались с целью купирования болевого синдрома независимо от характера заболевания, в том числе и при грудной жабе.

В конце мая больного писателя, по его словам, «частью перенесли, частью перевезли» в Буживаль, в усадьбу семьи Полины Виардо. Однако долгожданный переезд не принес желанного облегчения. Напротив, боли настолько усилились, что не позволяли больному даже лежать, лишая его сна и требуя применения морфия. В связи с ухудшением состояния И.С. Тургенев обратился в конце июня 1882 г. к одному из лучших парижских интернистов Сигизмунду Жаку, который полностью согласился с диагнозом, поставленным Ж. Шарко, и прописал пациенту... строгое молочное лечение. С этого времени начинается «купание в молочных реках» больного писателя, потребляющего ежедневно с неким фанатизмом огромное количество молока. Идея использования молока в лечебных целях принадлежит русскому ученому Ф.И. Иноземцеву, который в 1857 г. опубликовал результаты лечения молоком больных с различными заболеваниями.

Более точные анамнестические сведения, оценка течения заболевания и результаты осмотра больного писателя представлены в воспоминаниях известного русского врача Н.А. Белоголового, неоднократно посещавшего И.С. Тургенева во время его последней болезни. «Случай мне позволил видеть покойного раз десять в Париже и Буживале за последние полтора года. Живя зиму 1881–1882 года в Париже я навестил его в конце марта в квартире на улице Дуэ. Я нашел его в постели в небольшой спальне третьего этажа и тут же осмотрел его в первый раз. Тогда он жаловался на сильные боли в левой ключице, усиливающиеся при всяком движении и особенно при ходьбе. Лечивший его молодой врач Поль Сегон привозил на консультацию профессора Шарко, и последний признал болезнь за грудную жабу, посоветовал давать внутрь полибромюры, а снаружи – прижигать (!) болезненную область Пакеленовским снарядом. От начала лечения прошло около двух недель, а боль оставалась, по-прежнему сильная... Боль чувствовалась в самой ключице, ближе к плечу, и при усилении распространялась немного в руку и в нижнюю часть шеи; при надавливании и движениях руки она не усиливалась. При исследовании внутренних органов, я нашел увеличенный продольный диаметр сердца (тупость от верхушки 3-го ребра, толчок, несколько усиленный между 5 и 6-м ребрами, на полсантиметра левее сосковой линии), резкий шум с 1-м тоном в аорте и такой же шум в головной и подключичных артериях, печень, пальца на два выходящую из-под края ребер, умеренно плотную и мало чувствительную; пульс 64, жесткий вследствие перерождения артериальных

стенок, питание удовлетворительное. И.С. страдал уже более 20 лет припадками упорной подагры, которые являлись раза по два в год и продолжались по несколько недель: и во время моего визита он был в периоде своих обычных болей в большом пальце левой ноги и в левом коленном суставе, немного припухших. Фридрих [Николаус Фридрих – немецкий терапевт, невролог, патолог. – Л.Д.] еще в начале 60-х годов нашел у него болезнь сердца и прописал соответствующее содержание, а года через два исследовавший его – старик Булло (скорее всего речь идет о французском терапевте Ж. Буйо, установившем связь между ревматизмом и поражением сердца) определил артритические отложения в аорте. Сам же И.С. сказал мне, что он уже 20 лет стал отмечать у себя какие-то странные ощущения в сердце, "по временам сердце играло" – выразился он, но, напротив, еще до появления ключичных болей всякие субъективные ощущения в нем прекратились и оно сделалось замечательно покойным, – и действительно сокращения сердца были совсем правильны и пульсовая волна артерий – равна, без перебоев. В результате моего исследования получилось – ясное перерождение артерий, отложений в стенках аорты и на полулунных ея клапанах, гипертрофия левого желудочка; но поскольку мучительная боль зависела от сказанных изменений в сосудистом аппарате, была ли это грудная жаба?...» [4]. Комментируя результаты этого осмотра, являющегося образцом клинического обследования больного, можно заключить, что у И.С. Тургенева была сердечно-сосудистая патология с поражением аортального клапана сердца («резкий шум с 1-м тоном в аорте»), крупных сосудов (аорта, подключичная и «головная» артерия) и самой сердечной мышцы (гипертрофия левого желудочка, нарушения ритма – «по временам сердце играло»). Возможно, речь могла идти о ревматическом аортальном пороке сердца с развитием сердечной недостаточности («печень, пальца на два выходящую из-под края ребер, умеренно плотную»). В связи с этим следует указать, что в детском возрасте И.С. Тургенев перенес какую-то «лихорадочную болезнь мозгового характера» (ревматическое заболевание типа малой хорей?). Кроме того, при осмотре выявлены клинические проявления подагрического артрита, по поводу которого он часто лечился в Карлсбаде. Вызывает интерес то, что, несмотря на имеющуюся, казалось бы, очевидную сердечную патологию у И.С. Тургенева, а также авторитет Ж. Шарко и С. Жаку, диагностировавших у него грудную жабу, Н.А. Белоголовый усомнился в этом диагнозе («была ли это грудная жаба?»).

В конце июля 1882 г. И.С. Тургенева посетил в Буживале русский врач Л.Б. Бертенсон, обративший внимание на необычную бледность Ивана Сергеевича, грустное выражение лица, синюшность кистей, небольшую отечность голени и стоп. «Главную беду, – писал впоследствии Л.Б. Бертенсон, – я видел в страдании сосудов с последовательными изменениями в сердце. Боли под ключицей и в правом боку были для меня загадочными – хотя невралгический характер их был очевиден; но происхождение невралгии для меня было совершенно темно, а постоянство этих болей и их атипичность предвещали что-то недоброе» [5]. В ответном письме к Л.Б. Бертенсону от 13 августа, вскоре после встречи с ним, И.С. Тургенев удивительно метко описывает особенность своих болевых ощущений: «Точно у меня там большая подкожная рана, которая дает себя чувствовать при каждом толчке, если я наступлю слишком сильно ногой или слишком грузно сяду» [2]. Это удивительно четкое субъективное определение болевых ощущений, атипичных для грудной жабы и более характерных для его последней

болезни, не воспринималось адекватно французскими врачами, находившимися под «диагностическим прессингом» кардиальной патологии И.С. Тургенева.

С 2 августа по 25 октября 1882 г. писатель стал вести «листок наблюдений», в котором записывал симптомы и течение своей болезни [6]. Вот запись, сделанная И.С. Тургеневым в «листке наблюдений» 13 августа 1882 г.: «День провожу прилично, а вечера ужасны. Сильная невралгия. До 5 утра спал хорошо, а потом приступы боли возобновились, и это несмотря на то, что я принял хинин...». В конце 1882 г. ко всем проблемам больного писателя прибавилась еще одна, о чем он пишет в дневнике 17 декабря 1882 г.: «В течение последней недели еще вырисовалась новая прелесть. Тот *невром*, который образовался у меня на брюхе над <...> вследствие операции чирея (в 1856 году) и который целых 25 лет, хотя болел, но не увеличивался, вдруг стал непомерно пухнуть – и если так продолжится, то придется взрезать мне брюхо и вырвать эту гадость... Нечего и говорить, что старый недуг процветает по-прежнему». Осмотревший И.С. Тургенева хирург Поль Сегон диагностировал неврому и с учетом быстрого роста размера опухоли принял решение об оперативном лечении. 14 января 1883 г. П. Сегон произвел удаление расположенной в лобковой области опухоли («такой же большой, как гнилая слива»). Хирургическое вмешательство длилось 12 мин, и его проводили без применения хлороформа в связи с наличием у больного сердечной патологии.

После проведенной операции общее состояние И.С. Тургенева с угрожающей быстротой стало ухудшаться. «Старая моя болезнь вернулась с удвоенной силой, – никогда мне не было так худо. Не только стоять или ходить – даже лежать я не могу – и без впрыскивания морфином не в состоянии был бы спать», – сокрушался он в письме А.В. Топорову 17 января 1883 г. [2]. О тяжелом состоянии И.С. Тургенева после проведенной операции писал и Н.А. Белоголовый: «И.С. должен был до заживления раны лежать в кровати, и тут понемногу снова стали возвращаться невралгические боли, но только на этот раз не в ключице, а в середине спинного хребта и вокруг всего пояса; боли стали учащаться и усиливаться, уступая только на время морфинным спринцеваниям... я осмотрел И.С., но бегло, чтобы его не очень мучить, и был поражен сильным исхуданием тела; от прежнего мощного атлета оставались кожа, да кости; в состоянии сердца и сосудов я не нашел никакой существенной перемены, только пульс был несколько чаще (76 раз в минуту) и не столь полон; живот более вздутый, язык очень обложен, больной жаловался на сильное отвращение от пищи, частую тяжесть под ложечкой и трудное пищеварение; ел он крайне мало и снова пытался свести себя на молочное лечение...» [4]. Обращает на себя внимание нарастающий распространенный болевой синдром, требующий применения опиоидных препаратов, что в сочетании со значительной потерей массы тела, отвращением к пище явно не укладывалось в диагноз грудной жабы и свидетельствовало, скорее всего, об опухолевом заболевании. Повторно осмотревший писателя Ж. Шарко заявил, что обострилась невралгия. Однако на этот раз он уже не заблуждался и, вне всякого сомнения, только из милосердия хотел скрыть от больного писателя, что так называемая невралгия была не чем иным, как проявлением опухолевого процесса с поражением позвоночника.

В марте 1883 г. произошло новое клиническое событие, о котором Тургенев сообщил П.В. Анненкову 26 марта 1883 г.: «Плохо было, очень плохо, Павел Васильевич! Мне оранье слышалось, кажись, на всю улицу. Но вот, третьего

дня прорвался какой-то внутренний кровяно-гнилостный нарыв, пошла кровь с гноем и мне теперь относительно легче» [2]. Уменьшение интенсивности болевого синдрома пытались объяснить возможным распадом опухоли легкого и уменьшением механического давления на нервные стволы. Тем более что у И.С. Тургенева на протяжении всей болезни несколько раз выделялось наружу обильное количество кровянистой мокроты, после чего субъективно состояние несколько улучшалось [7]. Однако была и другая версия временного клинического улучшения у И.С. Тургенева с учетом наличия у него заболевания сердца, о чем писал наблюдавший его доктор Гирц в письме С.П. Боткину в апреле 1883 г.: «...около трех недель тому назад боли резко оборвались в течение трех дней и это внезапное улучшение совпало с выведением небольшого количества крови (полстакана в 2 дня). Г-н Бруардель [профессор, консультировавший Тургенева. – Л.Д.] и я предположили, что невралгические боли имели своей причиной сдавление аневризматическим мешком, который, вскрывшись в соседнюю бронху, был причиной появившейся крови в мокроте. Аневризматический мешок, вероятно, снялся и невралгические боли моментально исчезли. Кровохаркание остановилось...» [8].

Незадолго до смерти И.С. Тургенева, в мае 1883 г., его вновь осмотрел Н.А. Белоголовый совместно с домашним врачом писателя Маньеном: «...При совместном, затем исследовании И.С., я тщательно осмотрел оперированное место: на два пальца над лобковой костью почти по срединной линии находился жесткий циркулярный рубец, величиной в рублевую монету, синевато-красного цвета; он прирос к подлежащей клетчатке, которая и вокруг рубца представлялась заметно уплотненной; давление на рубец очень чувствительно для больного, несмотря на то, что после операции прошло около 4 месяцев; паховые железы не болезненны, но с обеих сторон заметно увеличены и несколько тверды; остальные железы, по-видимому, не были изменены. Кроме того, доктор Маньен обратил внимание на небольшое притупление под правой лопаткой и полутрескучие хрипы в этом месте. После осмотра я высказал свое предположение доктору о вероятности в данном случае мелких раковых или саркоматозных узлов в спинном хребте и вероятнее всего на мозговых оболочках...» [4]. Как видно, при этом осмотре выявлены клинические признаки воспалительного процесса в мягких тканях (уплотнение и болезненность в области послеоперационного рубца), в легких («небольшое притупление под правой лопаткой и полутрескучие хрипы в этом месте»), что могло быть проявлением пневмонии, возможно, с образованием абсцесса («прорвался какой-то нарыв в груди»), а также увеличенные и плотные паховые лимфоузлы – ключевой клинический симптом распространения опухолевого процесса. Все это и дало основание Н.А. Белоголовому высказать гипотезу о наличии у пациента опухолевого заболевания. Однако локализация первичного очага оставалась неясной. Состояние И.С. Тургенева прогрессивно ухудшалось. 20 августа он окончательно впал в бессознательное состояние и скончался в Буживале на 2-м этаже своего любимого шале 22 августа (3 сентября) 1883 г.

### Клинико-патологоанатомический анализ болезни И.С. Тургенева

По заданию французского правительства тело И.С. Тургенева вскрывал судмедэксперт и патолог Парижского университета академик медицины Поль Бруардель. Приводим основные выдержки из протокола вскрытия.

«...в уровень лобковой области, несколько вправо от средней линии находится прямолинейный рубец ...под этим рубцом, длинною в 6 сантиметров находится новая подвижная опухоль, но сросшаяся с кожей... эта опухоль весом в 194 грамма, мягкая и не сросшаяся с соседними тканями...»; «...в одной из больших бронхий верхней лопасти правого легкого находится некоторое количество гноя. Эта бронхия, казалось, сообщается через посредство фистулы, проток которой не мог быть прослежен, с главным гнездом, находящимся в заднем средогрудьи [средостении]. – Л.Д.]. Бронхиальные ганглии твердые и объемистые» [9].

«...в заднем средогрудьи [средостении]. – Л.Д.] в уровне 3-го, 4-го и 5-го спинных позвонков предпозвоночная сухожильная оболочка составляет переднюю перепонку подвижной опухоли, в которой после прореза обнаруживается полость диаметром в пять сантиметров. Эта полость, наполненная густым гноем, образовалась за счет двух тел позвонков, костная ткань которых точно так, как и межпозвоночные диски, совершенно исчезла» [9].

В протоколе вскрытия указывается, что при гистологическом исследовании, проведенном доктором Ж. Лато, картины опухоли лобковой области, оперативно удаленной П. Сегоном в январе 1883 г. (миксосаркома) и извлеченной при вскрытии опухоли, оказались практически идентичными. Таким образом, подтвержден злокачественный характер оперативно удаленной опухоли («диагноз неоспоримый – *Muxo-Sarcome*»), а также рецидив локального опухолевого процесса, возможно с поражением регионарных (паховых) лимфоузлов, увеличение которых выявлено Н.А. Белоголовым, но о которых не упоминается в протоколе вскрытия.

С учетом выявленных изменений при патологоанатомическом исследовании представлялось важным установить возможную связь между рецидивирующей опухолью лобковой области и деструктивным поражением трех позвонков, определявшим клиническую картину последней болезни писателя. Как указывалось в протоколе вскрытия, в заднем средостении на уровне  $T_{III}-T_V$  грудных позвонков выявлена «подвижная опухоль, в которой после прореза обнаруживается полость диаметром в 5 см. Эта полость, наполненная густым гноем, образовалась за счет двух тел позвонков, костная ткань которых точно так, как и межпозвоночные диски, совершенно исчезла» [9]. Возникает вопрос о характере этой «подвижной опухоли» в области грудных позвонков (абсцесс позвонков? опухолевый процесс, осложненный нагноением?). Ответ на этот вопрос содержался в результатах гистологического исследования костной ткани пораженных позвонков: «Такая же саркома, но открывающаяся в толще основы многоядерные клеточки, происходящие от костного мозга (*myeloplaxes*). В этой области мы находим части в состоянии полного размягчения и жирового перерождения. Эта форма саркомы относится к варианту называемому "мозговидной" (*Myeloides*). Костная ткань представляет все признаки костоеда и воспаления по причине развития неопластической ткани» [9]. Таким образом, при патологоанатомическом исследовании установлена идентичная гистологическая картина (миксосаркома) опухоли лобковой области и позвонков. При этом опухоль позвонков осложнилась деструкцией с последующим развитием нагноительного процесса и формированием свища (фистулы) в верхнюю долю правого легкого.

Последняя болезнь И.С. Тургенева развилась на фоне коморбидной патологии, подтвержденной при патологоанатомическом исследовании: «...сердце очень объемистое, весом 770 грамм, длиною от основания к острому

концу 18 см. Левый желудочек сильно гипертрофирован, достигает в срединной части четырех сантиметров толщины... Аортные заслонки [аортальные клапаны. – Л.Д.] сильно атероматозны и совершенно неудовлетворительны. Заслонки других отверстий утолщены, не так гибки, как в нормальном состоянии... Печень очень объемистая, весит 2543 грамма. Ткани печени обнаруживают легкое ожирение и несколько переполнены кровью. Желчный пузырь, очень увеличенный имеет пять желчных камней каждый размером почти в маленький орех».

Патологоанатомическое заключение гласит: «Тургенев умер от раковой болезни (*Muxo-Sarcome*). Первым установленным обнаружением была слизисто мясвидная опухоль в лобковой области, оперированной в марте 1883 г. д-ром Сегоном. Вторая локализация подобного же патологического образования в теле 3-го, 4-го и 5-го спинных позвонков послужила причиной разрушения тел этих позвонков и образования абсцесса (нарыва) впереди оболочек спинного мозга. Этот нарыв сообщался через фистульный проток с одной из бронхий верхней лопасти правого легкого. Эта вторая локализация и послужила причиной смерти...» [9].

Имеющийся протокол вскрытия позволил исключить ряд заболеваний, вероятность которых предполагалась при жизни на основании клинической картины и течения. Прежде всего это касается рака легкого с метастазами в позвоночник с учетом периодически возникающих кровохарканий, а также эпизода с выделением большого количества гнойной мокроты с кровью [7, 10]. Обсуждалась также вероятность особой формы рака легкого, названной в честь американского рентгенолога Генри Панкоста (опухоль Панкоста), описавшего ее в 1924 г. вначале под названием «апикальная опухоль грудной стенки» [1]. Локализуясь в верхней доле, чаще в верхушке легкого, опухоль вовлекает в процесс не только легочную ткань, но и прилежащие анатомические структуры (сосуды, нервные стволы, в том числе плечевое сплетение, ключицу, позвонки и др.), что формирует симптоматику, напоминавшую таковую у И.С. Тургенева. Однако результаты патологоанатомического исследования не подтвердили ни наличие рака легкого, ни гипотезу о «вскрывшемся аневризматическом мешке» [8].

По мнению исследователей, анализирующих последнюю болезнь И.С. Тургенева, наиболее вероятным морфологическим вариантом опухоли является миксоидная липосаркома. Эту опухоль отличает необычный характер метастазирования в жиросодержащие области брюшинного пространства, живота, грудной клетки, туловища, а также в конечности и кости, вплоть до распространения в легкие [11, 12]. Особенность течения опухолевого процесса у И.С. Тургенева заключалась в том, что первой клинической манифестацией заболевания явилось метастатическое поражение позвонков, определявшее основную клиническую картину и опередившее проявления первичной локализации опухоли. Однако, по мнению С.П. Боткина, первичная опухоль лобковой области могла бы быть выявлена до местных проявлений (боли, припухлости, увеличения размеров) в случае более полного обследования больного: «...если бы эту опухоль усмотрели в то время, когда она уже существовала, но И.С. не жаловался на нее, если бы сами врачи нашли ее и вырезали тогда же, то, быть может, сохранили бы нам И.С. на более или менее продолжительное время...» [8].

В заключение нашего консилиума следует указать не только на сложность распознавания последней болезни И.С. Тургенева [13], но также на диагностическую прогни-

цательность русских врачей, высказывавших сомнение в первоначальном диагнозе и предполагавших наличие у писателя опухолевого заболевания.

**Раскрытие интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The author declare that he has no competing interests.

**Вклад автора.** Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

**Author's contribution.** The author declare 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 declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дворецкий Л.И. Смерть русского скитальца. В кн.: Литература и медицина. Размышление врача о судьбах и недугах поэтов и писателей. М.: Media medica, 2013 [Dvoret'skii LI. Smert' russkogo skital'tsa. V kn.: Literatura i meditsina. Razmyshlenie vracha o sud'bach i nedugakh poetov i pisatelei. Moscow: Media medica, 2013 (in Russian)].
2. Тургенев И.С. Полное собрание сочинений и писем. М.: Наука, 1987 [Turgenev IS. Polnoe sobranie sochinenii i pisem. Moscow: Nauka, 1987 (in Russian)].
3. Письма И.С. Тургенева к Людвигу Пичу. Под ред. и пред. Л. Гроссмана. 1864–1883. Москва; Ленинград: Изд-во Л.Д. Френкеля, 1924 [Pis'ma IS. Turgeneva k Liudvigu Pichu. Pod red. i pred. L. Grossmana. 1864–1883. Moscow; Leningrad: Izd-vo L.D. Frenkelia, 1924 (in Russian)].
4. Белоголовый Н.А. Кое-что о болезни И.С. Тургенева. В кн.: Белоголовый Н.А. Воспоминания и другие статьи. 4-е изд. СПб., 1901; с. 409-19 [Belogolovyi NA. Koe-chno o bolezni I.S. Turgeneva. V kn.: Belogolovyi NA. Vospominaniia i drugie stat'i. 4-e izd. Saint Petersburg, 1901; s. 409-19 (in Russian)].
5. Бертенсон Л.Б. Иван Сергеевич Тургенев. *Медицинский вестник*. 1883;36:581 [Bertenson LB. Ivan Sergeevich Turgenev. *Meditsinskii Vestnik*. 1883;36:581 (in Russian)].
6. Тургенев И.С. Дневник. Ноябрь 1882 – январь 1883 гг. Полное собр. соч. в 30 т. Т. 11. М.: Наука, 1982 [Turgenev IS. Dnevnik. Noiabr' 1882 – ianvar' 1883 gg. Polnoe sobr. soch. v 30 t. T. 11. Moscow: Nauka, 1982 (in Russian)].
7. Александровский Б.П. История болезни И.С. Тургенева. *Врачебное дело*. 1949;8:74 [Aleksandrovskii BP. Istoriia bolezni I.S. Turgeneva. *Vrachebnoe Delo*. 1949;8:74 (in Russian)].
8. Мнение С.П. Боткина о ходе болезни И.С. Тургенева. *Новости и биржевая газета*. 1883;209:3 [Mnenie S.P. Botkina o khode bolezni I.S. Turgeneva. *Novosti i Birzhevaia Gazeta*. 1883;209:3 (in Russian)].
9. Протокол вскрытия тела И.С. Тургенева. *Новое время*. 1883;3:2742 [Protokol vskrytiia tela I.S. Turgeneva. *Novoe Vremia*. 1883;3:2742 (in Russian)].
10. Ceelen W, Creyten D, Michel L. The cancer diagnosis, surgery and cause of death of Ivan Turgenev (1818–1883). *Acta Chir Belg*. 2015;115:241-6. DOI:10.1080/00015458.2015.11681106
11. Kato S, Kawahara N, Murakami H, et al. Multi-level total en bloc spondylectomy for solitary lumbar metastasis of myxoid liposarcoma. *Orthopedics*. 2010;33(6):446. DOI:10.3928/01477447-20100429-33
12. Schwab JH, Boland P, Guo T, et al. Skeletal metastases in myxoid liposarcoma: An unusual pattern of distant spread. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(4):1507-14. DOI:10.1245/s10434-006-9306-3
13. Лихтенштейн Е.И. История болезни и смерть И.С. Тургенева. В кн.: Помнить о больном. Киев, 1978; с. 103-29 [Likhtenshtein EI. Istoriia bolezni i smert' I.S. Turgeneva. V kn.: Pomnit' o bol'nom. Kiev, 1978; s. 103-29 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.07.2023



OMNIDOCTOR.RU