

ISSN 2226-6704 (Print)
ISSN 2411-6564 (Online)

2020 год

Архивъ
• внутренней •
медицины

The Russian Archives
of Internal Medicine

Том 10

№ 6

ПНЕВМОВАКС® 23

(Вакцина пневмококковая, поливалентная)



ПНЕВМОВАКС® 23 обеспечивает защиту от различных проявлений пневмококковой инфекции у пациентов из групп риска*

- ПНЕВМОВАКС® 23 содержит **23** серотипа *Streptococcus pneumoniae*, что составляет **≈90%** серотипов, ответственных за инвазивные пневмококковые инфекции*
- Пациентам с хроническими заболеваниями (включая хронические болезни легких, сердца, сахарный диабет) рекомендуется **однократная вакцинация** полисахаридной пневмококковой 23-валентной вакциной**
- Лицам, подлежащим призыву на военную службу, рекомендована **1 доза** полисахаридной 23-валентной вакцины (не позднее чем за 1 месяц до поступления в воинский коллектив)**



Ключевая информация по безопасности на основании инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Пневмовакс® 23, регистрационный номер ЛП-003441

Название препарата: Пневмовакс® 23 (Вакцина пневмококковая, поливалентная).
Группировочное название: вакцина для профилактики пневмококковых инфекций.

Противопоказания: гиперчувствительность к любому компоненту вакцины; сильная реакция или поствакцинальное осложнение на предыдущее введение; острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний являются временными противопоказаниями для проведения прививок.

С осторожностью: лицам, получающим иммуносупрессивную терапию, лицам с тяжелыми формами нарушенной сердечно-сосудистой и/или легочной функции.

Особые указания: вакцинация с использованием вакцины Пневмовакс® 23 не будет защищать от заболеваний, вызываемых пневмококками тех капсульных типов, которые не входят в состав данной вакцины. Если введение вакцины Пневмовакс® 23 осуществляется лицам, получающим иммуносупрессивную терапию, уровень свороточных антител может быть ниже ожидаемого и может иметь место недостаточность иммунного ответа на антигены пневмококка (см. подраздел «Функции вакцинации»). Внутривенное введение может вызвать тяжелые местные побочные реакции. Как и в случае любой вакцины, вакцинация препаратом Пневмовакс® 23 может не привести к полной защите всех привитых. Вакцинация препаратом Пневмовакс® 23 может оказаться неэффективной для предотвращения инфекции, возникшей в результате перелома основания черепа или вытекания спинномозговой жидкости во внешнюю среду. У пациентов, состояние которых требует введения пенициллина (или других антибиотиков) для профилактики пневмококковой инфекции, такая профилактика не должна прекращаться после вакцинации препаратом Пневмовакс® 23. Следует проявлять особое внимание и принимать соответствующие меры предосторожности при введении препарата Пневмовакс® 23 лицам с тяжелыми формами нарушенной сердечно-сосудистой и/или легочной функции.

Побочное действие: Нарушения со стороны крови и лимфатической системы неизвестно: гематологическая анемия*, лейкоцитоз, лимфаденит, лимфаденопатия, тромбоцитопения**. Нарушения со стороны иммунной системы неизвестно: анафилактические реакции, отек Квинке, сыпорок, сыпорок, сыпорок. Нарушения со стороны нервной системы неизвестно: фебрильные судороги, синдром Гийена-Барре, головная боль, парестезии, радикулоневралгия. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта неизвестно: тошнота, рвота. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей неизвестно: сыпь, крапивница, мультиформная эритема; Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани неизвестно: артралгия, артрит, миалгия. Общие расстройства и нарушения в месте введения очень часто: лихорадка (≥ 38,8°C) и следующие реакции в месте введения: эритема, местное уплотнение, болезненность, чувствительность, отек, прилив тепла редко: флегмона в месте инъекции* неизвестно: астеня, озноб, лихорадка, снижение подвижности конечности, в которую была сделана инъекция,

недомогание, периферический отек††. Лабораторные и инструментальные данные неизвестно: повышение уровня С-реактивного белка. * у пациентов, имевших иные гематологические заболевания; ** у пациентов со стабилизированной идиопатической тромбоцитопенической пурпурой. † с быстрым появлением после введения вакцины, †† конечности, в которую была сделана инъекция.

Показания к применению: вакцина Пневмовакс® 23 предназначена для профилактики пневмококковой инфекции, вызываемой типами пневмококка, антигены которых входят в состав вакцины. Вакцина вводится лицам в возрасте 50 лет и старше, а также лицам старше 2 лет с повышенным риском развития пневмококковых инфекций.

Иммунокомпетентные лица: плановая вакцинация лиц в возрасте 50 лет и старше; лица старше 2 лет, страдающие хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями (в том числе застойной сердечной недостаточностью и кардиомиопатией), хроническими заболеваниями легких (включая хроническую обструктивную болезнь легких и эмфизему) или сахарным диабетом; лица старше 2 лет, страдающие алкоголизмом, хроническими заболеваниями печени (в том числе цирроз печени) или с вытеканием спинномозговой жидкости; лица старше 2 лет с функциональной или анатомической асплинией (включая спленэктомическую асплинию и спленэктомией); лица старше 2 лет, живущие в особых условиях внешней среды или особых социальных условиях (в том числе народы Крайнего Севера).

Иммунокомпрометированные лица: лица старше 2 лет, в том числе страдающие ВИЧ-инфекцией, лейкозом, лимфомой, болезнью Ходжкина, множественной миеломой, распространенной злокачественной опухолью, хронической почечной недостаточностью или нефротическим синдромом, лица, получающие иммуносупрессивную химиотерапию (включая кортикостероиды), а также реципиенты после пересадки костного мозга или трансплантации органов.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды

* Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Пневмовакс® 23. Регистрационный номер ЛП 003441-020216.

** Клинические рекомендации. Вакцинопрофилактика болезней органов дыхания в рамках первичной медико-санитарной помощи населению. Пульмонология, 2015;25(2):4-19. Приложение.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению

ООО «ИМД Фармасьютикалс», 119021, Россия, г. Москва, ул. Тимирязевская, д. 11, стр. 1, тел.: +7 (495) 916-7100, факс: +7 (495) 916-7094, www.msd.ru

RU-PNX-00068 от 05.2020



РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор — Ильченко Людмила Юрьевна — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора — Былова Надежда Александровна — к.м.н., доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Редакционная коллегия

Адашева Татьяна Владимировна — д.м.н., профессор, МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)
Айнабекова Баян Алькеновна — д.м.н., профессор, АО «Медицинский университет Астана» (Казахстан, Астана)
Ватутин Николай Тихонович — д.м.н., профессор, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького (Донецк, Украина)
Виноградский Борис Викторович — д.м.н., Кливлендский медицинский центр (Кливленд, США)
Гендлин Геннадий Ефимович — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Дворецкий Леонид Иванович — д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Заугольникова Татьяна Васильевна — к.м.н., доцент, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Карабиненко Александр Александрович — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Карпов Игорь Александрович — д.м.н., профессор, Белорусский государственный медицинский университет (Беларусь, Минск)
Малявин Андрей Георгиевич — д.м.н., проф., МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия)
Матвиевский Александр Сергеевич — к.м.н., доцент, Общая больница Тампы, (Тампа, США)
Медведев Владимир Эрнстович — к.м.н., доцент, Российский университет дружбы народов (Москва, Россия)
Михин Вадим Петрович — д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия)
Никитин Игорь Геннадиевич — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Никифоров Виктор Сергеевич — д.м.н., профессор, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)
Ребров Андрей Петрович — д.м.н., профессор, Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского (Саратов, Россия)
Сайфутдинов Рустам Ильхамович — д.м.н., профессор, Оренбургская государственная медицинская академия (Оренбург, Россия)
Стаценко Михаил Евгеньевич — д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия)
Супонева Наталья Александровна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующая отделением нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)
Ткачева Ольга Николаевна — д.м.н., профессор, Российский геронтологический научно-клинический центр РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Хохлачева Наталья Александровна — д.м.н., профессор, Ижевская государственная медицинская академия (Ижевск, Россия)
Чесникова Анна Ивановна — д.м.н., профессор, РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)
Ягода Александр Валентинович — д.м.н., профессор, Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия)
Якушин Сергей Степанович — д.м.н., профессор, Рязанский государственный медицинский университет им. И.И. Павлова (Рязань, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бойцов Сергей Анатольевич — д.м.н., профессор, академик РАН, РКНПК Минздрава РФ (Москва, Россия)
Васюк Юрий Александрович — д.м.н., профессор, МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)
Игнатенко Григорий Анатольевич — д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького (Донецк, Украина)
Мазуров Вадим Иванович — д.м.н., профессор, академик РАН, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)
Малеев Виктор Васильевич — д.м.н., профессор, академик РАН, ЦНИИ эпидемиологии Минздрава РФ (Москва, Россия)
Насонов Евгений Львович — д.м.н., профессор, академик РАН, НИИР им. В.А. Насоновой (Москва, Россия)
Никитин Юрий Петрович — д.м.н., профессор, академик РАН, НИИ терапии СО РАН (Новосибирск, Россия)
Скворцова Вероника Игоревна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Министрство здравоохранения РФ (Москва, Россия)
Терентьев Владимир Петрович — д.м.н., профессор, РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)
Трошина Екатерина Анатольевна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия)
Тюрин Владимир Петрович — д.м.н., профессор, Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Хохлов Александр Леонидович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Ярославский государственный медицинский университет (Ярославль, Россия)
Шляхто Евгений Владимирович — д.м.н., профессор, академик РАН, ФМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Научно-практический журнал для работников здравоохранения

Включён в Перечень ведущих рецензируемых периодических изданий ВАК Минобрнауки РФ

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Общество с ограниченной ответственностью «Синапс»
 107076, Москва, ул. Короленко, д.3А, офис 18Б
 Тел.: (495) 777-41-17
 E-mail: info@medarhive.ru

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Чернова Ольга Александровна
 o_chernova@medarhive.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ

107076, Москва, ул. Короленко, д.3А, офис 18Б
 Тел.: (495) 777-41-17

Медицинский редактор

Ефремова Елена Владимировна, к.м.н., доцент кафедры терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (Ульяновск, Россия)

Научный консультант

Федоров Илья Германович, к.м.н., доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)

Верстка

Виталий Котов

Отдел распространения и рекламы

Бабяк Алина
 reklama@medarhive.ru

Тираж 3000 экземпляров.

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Свидетельство о регистрации
 ПИ № ФС77-45961 от 26 июля 2011 г.

ISSN 2226-6704 (Print)
 ISSN 2411-6564 (Online)

Отпечатано в типографии «Onebook.ru»
 ООО «Сам Полиграфист»
 г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, корп. 5
 www.onebook.ru

Контент доступен под лицензией
 Creative Commons Attribution 4.0 License.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Статьи журнала представлены в Российской универсальной научной электронной библиотеке www.elibrary.ru

Подписной индекс в каталоге «Почта России» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2020-6



THE RUSSIAN ARCHIVES
 OF INTERNAL MEDICINE

www.medarhive.ru

ДЕКАБРЬ 2020 (№ 6(56))

THE EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF — **Lyudmila Yu. Ilchenko** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF — **Nadezhda A. Bylova** — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

The Editorial Board

Tatiana V. Adasheva — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Bayan A. Ainabekova — Dr. Sci. (Med.), prof., Medical University of Astana (Kazakhstan, Astana)

Nikolai T. Vatutin — Dr. Sci. (Med.), prof., M. Gorky Donetsk National Medical University (Donetsk, Ukraine)

Boris V. Vinogradsky — Dr. Sci. (Med.), University Hospitals Cleveland Medical Center (Cleveland, USA)

Gennady E. Gendlin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Leonid I. Dvoretzky — Dr. Sci. (Med.), prof., the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Tatyana V. Zaigonlikova — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Alexander A. Karabinenko — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Igor A. Karpov — Dr. Sci. (Med.), prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Andrey G. Malyavin — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Alexander S. Matveevskii — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, Tampa General Hospital (Tampa, USA)

Vladimir E. Medvedev — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the People's Friendship University of Russian (Moscow, Russia)

Vadim P. Mikhin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Kursk state medical university (Kursk, Russia)

Igor G. Nikitin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Victor S. Nikiforov — Dr. Sci. (Med.), prof., the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)

Andrey P. Rebrov — Dr. Sci. (Med.), prof., the Saratov State Medical University named after I.N. Razumovsky (Saratov, Russia)

Rustam I. Saifutdinov — Dr. Sci. (Med.), prof., the Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)

Mikhail E. Statsenko — Dr. Sci. (Med.), prof., the Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Nataliya A. Suponeva — doctor of medical sciences, professor, member correspondent of the Russian Academy of Sciences, head of the department of neurorehabilitation and physiotherapy, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Olga N. Tkacheva — Dr. Sci. (Med.), prof., Russian Gerontology Clinical Research Center the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Natalia A. Hohlacheva — Dr. Sci. (Med.), prof., the Izhevsk State Medical Academy (Izhevsk, Russia)

Anna I. Chesnikova — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

Alexander V. Yagoda — Dr. Sci. (Med.), prof., the Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)

Sergey S. Yakushin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov (Ryazan, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Sergey A. Boitsov — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Russian cardiology research and production complex, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Yury A. Vasyuk — Dr. Sci. (Med.), prof., the Moscow State Medical and Dental University (Moscow, Russia)

Grigory A. Ignatenko — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Donetsk National Medical University. M. Gorky (Donetsk, Ukraine)

Vadim I. Mazurov — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)

Victor V. Maleev — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, professor, the Central Research Institute for Epidemiology (Moscow, Russia)

Evgeny L. Nasonov — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, the Institute of rheumatology of the Russian Academy of Medical Science (Moscow, Russia)

Yuri P. Nikitin — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the Siberian Branch of the Russian Academy of Science (Novosibirsk, Russia)

Veronica I. Skvortsova — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Russian Ministry of Health (Moscow, Russia)

Vladimir P. Terentev — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

Ekaterina A. Troshina — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, National medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia)

Vladimir P. Tiurin — Dr. Sci. (Med.), prof., the National medical and surgical center of N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

Alexander L. Khokhlov — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Yaroslavl state medical university (Yaroslavl, Russia)

Evgeny V. Shliakhto — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, the Federal Almazov North-West Medical Research Centre (Saint-Petersburg, Russia)

Scientific and practical journal for health professionals

Included the List of the Russian reviewed scientific magazines in which the main scientific results of theses on competition of academic degrees of the doctor and candidate of science have to be published.



THE RUSSIAN ARCHIVES
OF INTERNAL MEDICINE

www.medarhive.ru

DECEMBER 2020 (№ 6(56))

FOUNDER AND PUBLISHER

«SYNAPSE» LLC

107076, Moscow, Korolenko str., 3A, of. 18B

info@medarhive.ru

CHIEF EXECUTIVE OFFICER

Olga A. Chernova

o_chernova@medarhive.ru

JOURNAL EDITORIAL OFFICE

107076, Moscow, Korolenko str., 3A, of. 18B

Phone: +7(495)777-41-17

MEDICAL EDITOR

Elena V. Efreмова, Cand. Sci. (Med.), assistant professor, Department of General Medicine and Occupational Diseases, Medical Faculty, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Federal State Budgetary Educational Institution «Ulyanovsk State University» (Ulyanovsk, Russia)

SCIENTIFIC CONSULTANTS

Ilya G. Fedorov — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

PAGE-PROOFS

Kotov Vitaly

ADVERTISING

Badiak Alina

reklama@medarhive.ru

Circulation 3000 exemplars

It is registered by state committee of the Russian Federation on the press

The certificate on registration of mass media ПИ № ФС77-45961, 26 July 2011

ISSN 2226-6704 (Print)

ISSN 2411-6564 (Online)

Printed «Onebook.ru»

«Sam Poligrafist»

Moscow, Volgograd Prospect, 42-5

www.onebook.ru

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

The journal is included in Russia Science Citation Index (RSCI)

Journal data are published on website of Russian General Scientific Electronic Library www.elibrary.ru

Subscription index in the catalogue «Russian Post» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2020-6

СОДЕРЖАНИЕ

ЛЕКЦИИ

- Г.В. Максимов, О.В. Лушина,
М.В. Павлова, М.В. Веселова*
Жизнь и деятельность Роберта Коха 407

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

- С.В. Тополянская*
Фактор некроза опухоли-альфа и возраст-
ассоциированная патология 414
- А.С. Дворников, А.А. Силин,
Т.А. Гайдина, В.Н. Ларина,
П.А. Скрипкина, Е.В. Кива*
Кожные проявления при коронавирусной
болезни 2019 года (COVID-19) 422
- Е.В. Резник, Т.Л. Нгуен, Е.А. Степанова,
Д.В. Устюжанин, И.Г. Никитин*
Амилоидоз сердца: взгляд терапевта и
кардиолога 430

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- М.В. Горбунова, С.Л. Бабак,
В.С. Боровицкий, Ж.К. Науменко,
А.Г. Малявин*
Модель прогнозирования гипертрофии
миокарда левого желудочка у пациентов
с обструктивным апноэ сна 458
- Я.М. Вахрушев, А.П. Лукашевич*
Комплексная оценка функционального
состояния тонкой кишки у пациентов
с неалкогольной жировой болезнью
печени 468
- Н.Ф. Плавунов, В.А. Кадъшев,
С.С. Ким, Н. А. Гончарова*
Диагностика стрептококковой
инфекции врачами отделения
неотложной медицинской помощи:
первый опыт применения
«Стрептатеста» 475

С 2016 ГОДА СТАТЬИ В ЖУРНАЛ ПРИНИМАЮТСЯ ЧЕРЕЗ РЕДАКЦИОННУЮ ПЛАТФОРМУ:

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

НОВЫЕ ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2019):

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

CONTENT

LECTURES

- G.V. Maksimov, O.V. Lushina,
M.V. Pavlova, M.V. Veselova*
Robert Koch's Professional and Personal Life 407

REVIEW ARTICLES

- S.V. Topolyanskaya*
Tumor Necrosis Factor-Alpha and
Age-Related Pathologies 407
- A.S. Dvornikov, A.A. Silin, T.A. Gaydina,
V.N. Larina, P.A. Skripkina, E.V. Kiva*
The Dermatological Manifestations in
the Coronavirus Infection COVID-19 407
- E.V. Reznik, T.L. Nguyen, E.A. Stepanova,
D.V. Ustyuzhanin, I.G. Nikitin*
Cardiac Amyloidosis: Internist and Cardiologist
Insight 407

ORIGINAL ARTICLE

- M.V. Gorbunova, S.L. Babak,
V.S. Borovitsky, Zh.K. Naumenko,
A.G. Malyavin*
Model for Prediction of Left Ventricular
Myocardial Hypertrophy in Patients with
Obstructive Sleep Apnea 407
- Ya.M. Vakhrushev, A.P. Lukashevich*
Assessment of the Functional Status
of the Small Intestine in Patients with
Non-Alcoholic Fatty Liver Disease 407
- N.F. Plavunov, V.A. Kadyshchikov,
S.S. Kim, N.A. Goncharova*
Diagnostics of Streptococcal Infection
by Emergency Department Doctors:
First Experience of Application
of the «Streptatest» 407

SINCE 2016, ARTICLES IN THE JOURNAL HAVE BEEN ACCEPTED
THROUGH THE EDITORIAL PLATFORM:

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

NEW GUIDELINES OF PUBLICATION FOR AUTHORS OF ARTICLES (2019):

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

Г.В. Максимов¹, О.В. Лушина*^{1,2}, М.В. Павлова²,
М.В. Веселова

¹ — Межрайонный Петроградско-Приморский противотуберкулезный диспансер № 3, Санкт-Петербург, Россия

² — Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия

ЖИЗНЬ И ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ РОБЕРТА КОХА

G.V. Maksimov¹, O.V. Lushina*^{1,2}, M.V. Pavlova², M.V. Veselova

¹ Inter-district Petrograd-Primorsky TB dispensary № 3, Saint-Petersburg, Russia

² St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint-Petersburg, Russia

Robert Koch's Professional and Personal Life

Резюме

Пожалуй, всех творческих людей, чьи фамилии мы помним, объединяет такая черта характера, как увлеченность. И область творчества здесь не так уж важна — и в искусстве, и в технических науках, и в медицине для достижения результата необходимо полное погружение в исследование, некая одержимость.

Роберт Кох (1843–1910 гг.) — великий исследователь, немецкий врач, микробиолог и гигиенист, примером своей жизни доказал, что четкая цель, сила духа и работоспособность побеждают все неблагоприятные обстоятельства.

В нашей работе была рассмотрена жизнь и деятельность Роберта Коха на значительном отрезке времени — с окончания учебы до открытия туберкулина, анонсирования его как средства лечения туберкулеза и признания ошибочности этого утверждения. С точки зрения авторов работы, этот отрезок времени представляет огромный интерес. Мы видим Роберта Коха — ученого, обладающего незаурядными способностями и уникальным сочетанием свойств характера. Трудолюбие и высочайшая трудоспособность, требовательность к себе, четкая организация работы, умение не останавливаться при сложностях — предопределили успех его исследований.

Ключевые слова: Роберт Кох, туберкулез, туберкулин, Эмми Фрааз

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 14.08.2020 г.

Принята к публикации 26.10.2020 г.

Для цитирования: Максимов Г.В., Лушина О.В., Павлова М.В. и др. ЖИЗНЬ И ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ РОБЕРТА КОХА. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(6): 407-413. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-407-413

Abstract

All creative people, whose names we remember, are united by such a character trait as passion. And the field of creativity is not so important here — both in art, and in technical sciences, and in medicine, to achieve a result, complete immersion in research, some kind of obsession is necessary.

Robert Koch (1843-1910) — a great researcher, a German physician, microbiologist and hygienist, proved by his own example that a clear goal, fortitude and efficiency overcome all unfavorable circumstances.

This work examined the life and work of Robert Koch over a significant period of time — from graduation to the discovery of tuberculin, its announcement as a treatment for tuberculosis and the recognition of the fallacy of this statement. From the point of view of the authors of the work, this period of time is of great interest. We see Robert Koch — a scientist with extraordinary abilities and a unique combination of character traits. Diligence and the highest ability to work, exactingness towards himself, a clear organization of work, the ability not to stop in the face of difficulties — predetermined the success of his research.

Key words: Robert Koch, tuberculosis, tuberculin, Emmy Fraaz

*Контакты: Олеся Викторовна Лушина, e-mail: lavina666@mail.ru

* Contacts: Olesya V. Lushina, e-mail: lavina666@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8370-9856>

Conflict of interests

The authors declare that this study, its theme, subject and content do not affect competing interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 14.08.2020

Accepted for publication on 26.10.2020

For citation: Maksimov G.V., Lushina O.V., Pavlova M.V. et al. Robert Koch's Professional and Personal Life. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(6): 407-413. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-407-413

Роберт Кох — великий ученый

Сегодня, когда весь мир продолжает упорную борьбу с туберкулезом, биография Роберта Коха прочитывается по-новому. Казалось бы, времена Коха проигрывают нынешним во многом: и материально-технической базой лабораторий, и скоростью обмена информацией, и наличием глубоко ошибочных и несовершенных теорий (которые, тем не менее, были общеприняты в медицинских кругах).

Исследователь Роберт Кох словно строил свою деятельность с точки зрения «что я могу дать науке и практической медицине?», а не с позиции «дайте мне лаборатории, ассистентов, жалованье, словом, обеспечьте меня, тогда я начну работать». Нет, исследователь Кох шел по очень трудному, но единственно возможному для него пути: сначала — работа, затем — условия. К тому же Кох умел создавать условия для себя самостоятельно: его первая лаборатория — отгороженный в собственной приемной угол; его лаборатория на долгое время — несовершенный микроскоп, позаимствованная у супруги столовая посуда. В несовершенных условиях Кох ставит строго обоснованные опыты, ведет скрупулезную деятельность.

Вероятно, только так рождаются открытия: когда не считают часы рабочего времени; когда не сопоставляют результат и вложенные усилия; когда материальные, физические и эмоциональные затраты не имеют для исследователя особого значения — на том нехитром основании, что жить и действовать по-другому исследователь не может. Подходить к процессу творчества с калькулятором — заранее обречь себя на неудачу, поскольку такой математико-практический подход здесь неприемлем.

Кох получил результаты. Итоги его исследований и его имя хорошо известны. Мы помним этого человека как выдающегося ученого, наделенного талантом.

Однако исследователи живут среди людей и работают с людьми. Невозможно вычеркнуть из биографии гения его семью и родственников, его учителей и однокашников, а также тех лиц, которые оказывали влияние, помогали работе или, напротив, затрудняли ход творческой жизни. Редкий человек может быть настолько сдержанным, чтобы его ближайшие родственники не знали, удача у него или провал.

Именно на супругов, детей и родителей ложится сложная задача — принимать и поддерживать. Это гораздо сложнее, чем махнуть рукой на свою вторую половину и сделать вывод, что человек не приспособлен для семейной жизни, а потому «лучше» поискать свое счастье где-то еще.

Разумеется, есть одиночки по складу характера, но каждый взрослый человек на определенном возрастном рубеже четко осознает: родители достигают преклонного возраста, коллеги и ученики уходят в самостоятельную работу, и быть одному, вечер за вечером возвращаться в пустой дом, где не с кем разделить успех или поведать о неудаче — это крайне сложно. Жизнь семьи, созданной таким творческим человеком, также имеет свои особенности. На близких людей ложатся не только такие функции, как соперничество, поддержка, умение стойко и без уныния переносить трудности, но и отказ от того самого жизненного практического «калькулятора», подсчитывающего соотношение трудозатрат и ощутимых понятных благ: денег, должности, «полезных знакомств» и т.д.

Всем известны имена Марии Склодовской-Кюри и Елены Рерих. Обе женщины последовали за своими супругами, и нашли себя в исследованиях. Множество имен жен талантливых людей мы не помним и при необходимости обращаемся к справочникам. Как правило, эти жены не сделали собственных открытий, не написали свои книги или картины, не сложили ноты в великолепную мелодию, поэтому для широкой общественности остались «тенью» талантливого супруга. Подчас мы несправедливо забываем, что эти «тени» так же ежедневно трудились, обеспечивая мужу возможность творить. Просто труд жен — повседневные, незаметные для истории дела.

Эмми Кох осталась именно супругой Роберта Коха, матерью его дочери. Ее имя не связывают с открытиями. Сложно говорить, насколько вообще был удачен этот брак — очевидно, что представления о будущем и даже о настоящем у супругов были различны. Однако о многом говорит простой факт: Эмми разделила с Робертом начало его врачебной и научной карьеры, вместе с ним проходила через очень скромный доход и уровень жизни, не соответствовавший ее пожеланиям. Думается, что при желании Эмми смогла бы вернуться к родителям (даже без оформления развода), предоставив мужу самостоятельно

решать все проблемы, а уж затем поставить вопрос о воссоединении. Она не делает этого. Можно предположить, что и ультиматума вроде «или семья, или наука!» не было, так как мы видим распад уже многолетнего брака, а до развода Роберт был полностью погружен в науку.

Роберт Кох — талантливый исследователь

Начало карьеры Роберта Коха не было безоблачным. Роберт Кох начал обучение в Геттингенском университете (1862-1866 гг) с лекций по естественным наукам и ботанике, так как в детстве проявлял устойчивый интерес к изучению насекомых, и семья пошла навстречу этому увлечению. В июне 1865 года, во время обучения, Кох завоевывает первую премию, 80 талеров, на конкурсе научных студенческих работ; в том же году получает назначение на должность ассистента профессора Краузе — директора Патологического института. Для студента это очень серьезный шаг вперед, благоприятное начало профессиональной карьеры, но после окончания обучения начинается длительная полоса нестабильности, ведь Кох мог претендовать только на должность преподавателя, однако он решил углубиться в изучение медицины — это была понятная, почетная и денежная профессия. В январе 1866 года Роберт Кох получает степень доктора медицины, и практически сразу, в феврале, едет в Берлин, в известную больницу «Шарите» (Charité), где ведет деятельность Рудольф Людвиг Карл Вирхов. Имя этого ученого в то время гремело в научных кругах всего мира; со своей теорией «клеточной патологии» он считался непрекаемым авторитетом. Теория (которую впоследствии Кох опровергнет) гласила, что причина болезней — расстройство нормальной деятельности клеток организма. Иными словами, начало и причину болезней искали (и находили!) «внутри» организма, а бактериология как наука не существовала.

Но пока имя Вирхова — легенда, и Кох едет в Берлин для расширения своих знаний. Уже через 4 недели, подавленный и разочарованный, он возвращается домой, в Клаустгаль. Кох не смог «усовершенствовать знания» под руководством именитого ученого: когда Вирхов появлялся в «Шарите» и совершал обход пациентов, его всегда окружала толпа студентов, молодых врачей, ассистентов, коллег. Личная встреча, беседа, просьба объяснить конкретный клинический случай — то, ради чего приехал Кох — оказались невозможны. В этой толпе нередко даже слова Вирхова было затруднительно разобрать.

Роберт Кох оказался в весьма затруднительном положении. Найти частную практику было практически невозможно: он — молодой врач, вчерашний студент, «теоретик» без опыта самостоятельной работы. Помог случай — разразилась эпидемия холеры, остро требовались врачи, и Кох смог получить

работу в Гамбурге. По иронии судьбы, он уже сейчас (в 1866 году) видит под микроскопом холерные вибрионы, но не придает увиденному значения, так как работает в русле теории Вирхова. В 1884 году безупречно обоснованный доклад Коха об открытии «холерной запятой» станет переломным моментом: Вирхов признает бактериологию. Но признание и слава — в далеком будущем, а пока эпидемия холеры закончилась, и у Коха снова нет работы.

Лишь в сентябре того же 1866 года он получил место в психиатрической больнице поселка Лангегаген, неподалеку от города Раквица. Правда, должность сотрудника психиатрической больницы была бесконечно далека от планов Коха стать судебным врачом, но, после длительной неопределенности, это была стабильная работа и жалование. Молодой врач сопоставил свои мечты с реальностью и сделал вывод, что воплощение давних надежд не представляется возможным. Он приступил к своим обязанностям в больнице и параллельно начал искать частную практику. Теперь, когда ближайшее будущее Коха было понятно и предсказуемо, можно было думать о собственной семье. В 1867 году Кох женится на Эмми Адельфине Жозефине Фраац, дочери ганноверского генерала-суперинтенданта. Друг детства, дипломированный врач, был для Эмми Фраац «подходящей партией». Супруга врача — прекрасный статус замужней дамы, однако свадьба была далека от пышного торжества. Вскоре выяснилось, что молодых супругов ждет весьма скромный быт. Согласно своим представлениям, Эмми Фраац ждала большего от супруга-врача.

Положение вскоре усугубилось: жалование Коха в больнице сократили вдвое, доходы от частной практики были невелики, и супруги были вынуждены вернуться в Клаустгаль. Затем Коху удалось найти работу в Нимеге, семья переезжает, но снова находится в весьма скромном финансовом положении. В 1868 году появляется на свет их дочь Гертруда. Сама жизнь все настойчивее диктует Коху: необходимо найти постоянную работу со стабильным заработком, и внести в свою деятельность определенность. Молодой врач переходит на очередное место в городе Раквице, провинции Познани. Он ведет частную практику, местное население охотно пользуется его услугами. Напряженная работа начинает приносить доход.

В августе 1870 года Кох уходит добровольцем на франко-прусскую войну, работает в лазарете. В марте 1872 года Кох переходит на должность окружного санитарного врача города Вольштейн. Именно с Вольштейном связывают начало исследований Коха.

Местные жители тепло приняли нового врача. Жизнь Роберта Коха начинает налаживаться. Эмми делает супругу подарок, который станет определяющим при выборе Кохом дальнейшего жизненного пути: на 28-летие врач получил микроскоп. Над этим микроскопом Кох будет проводить бесчисленные часы, «гоняясь за бактериями».

Помимо выполнения должностных обязанностей, Кох ведет частную практику, а также отгораживает занавесками в своей приемной угол. Там помещается его «лаборатория» — стол с подаренным женой микроскопом и посудой из столового сервиза (за неимением специализированного лабораторного оборудования). В этой «лаборатории» Кох проводит всё время, остающееся от должностных обязанностей санитарного врача и частной практики. Молодой исследователь не нуждается в досуге, он забывает о режиме дня и не считает часы, проведенные у микроскопа. Он не знает, что такое «свободное время» — всё его время принадлежит работе.

Эмми практически не видит своего супруга. Кажется, вопрос повышения благосостояния не так уж и волнует Коха: врач выполняет свои обязанности, но при каждой свободной минуте спешит к микроскопу. Эмми остается наедине с бытовыми вопросами.

В окрестности Вольштейна приходит сибирская язва. В точности никто не знал, почему и каким образом возникает и прекращается эпидемия, но фермеры замечали: необязательно заболевает весь скот,

побывавший на пастбище — может заболеть часть стада, а другие животные, которые паслись на противоположном краю пастбища, — остаться здоровыми. Но это были лишь наблюдения.

Кох берет образец крови овцы, павшей от «сибирки», и помещает препарат под микроскоп. Врач отчетливо видит таинственные «палочки» и «клубочки», которых нет в образцах крови здоровых животных, забитых на скотобойнях. Исследователь переливает кровь зараженной овцы мышонку (в распоряжении Коха нет шприцев, и он делает укол острой деревянной палочкой), и, когда мышонок умирает, берет пробу жидкости из селезенки, помещает препарат под микроскоп — и видит те же «палочки» и «клубочки». Он пробует вырастить культуры обнаруженных бактерий в своих столовых тарелках на мокром песке с питательной средой (фрагмент селезенки мертвой мыши и жидкость из бычьего глаза), однако опыт провалился: слишком много посторонних микроорганизмов. Коху нужна культура бактерий в чистом виде. Как этого добиться практически в «полевых условиях»? У исследователя, казалось бы, нет ровным счетом ничего: ни оборудования, ни условий, а главное — он один, без ассистентов и коллег. Почта будет идти долго, да и к кому он мог бы обратиться? На его счету — всего один удавшийся опыт с мышонком и одна неудачная попытка вырастить культуры «палочек» и «клубочков». В окрестностях вверенного ему города — эпидемия загадочной «сибирки».

Кох ни на минуту не опускает руки. Исследования в «лаборатории» идут полным ходом. Для получения чистой культуры ученый осуществляет технически филигранную работу: он выдолбил в стеклышке углубление, поместил туда питательную среду и каплю зараженной крови, смазал края выдолбленного отверстия вазелином, накрыл препарат другим стеклом и перевернул получившийся «бутерброд». Капля висит, ни к чему не прикасаясь. Приток воздуха исключен.

И опыт получился! Культура бактерий выросла! Кох на протяжении восьми дней делал пересевы, проверяя себя.

Однажды исследователь, спешно вызванный на роды, позабыл вынуть препарат из-под микроскопа. Вернувшись, Кох бросился к окуляру. Бактерии провели несколько часов без пищи и привычного тепла, и... образовали споры. Загадки сибирской язвы больше не существовало, образование спор всё объясняло: таким образом бактерии существуют в неблагоприятных для себя условиях. Пока скот обходил зараженные участки пастбища, «сибирки» не было, но она «ждала». Помимо описания механизма спорообразования, Кох предлагает также и новые методы избавления от трупов павших от «сибирки» животных: закопать глубоко в землю или сжечь.

Закончив работу над «Этиологией сибирской язвы», Роберт Кох добивается возможности сделать доклад в Институте биологии растений Фердинанда Кона

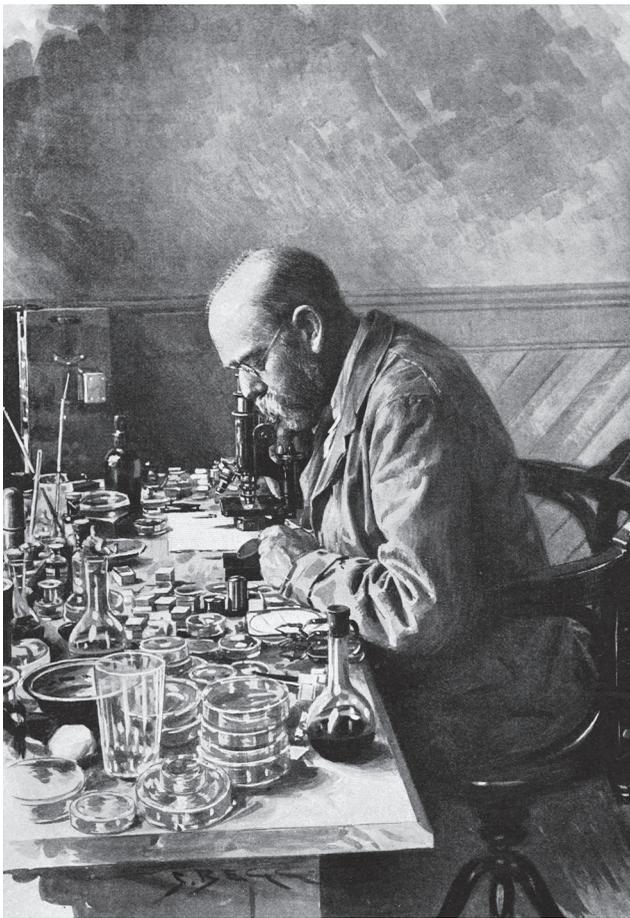


Рисунок 1. Роберт Кох за работой (Фото из книги Поля де Крюиф «Охотники за микробами», изд-во Орелл Фюссли, Цюрих, 1927 г.)

Figure 1. Robert Koch at work (Photo from Paul de Kruif's book "Microbe Hunters", Orell Füssli, Zurich, 1927)

в Бреславле. Кох бережно везет с собой не только препараты, но и свой микроскоп.

Выступление ученого имело огромный успех. Слушатели были поражены и сенсационными результатами, и построением опытов: систематичностью, строгой логикой, аккуратностью и педантичностью. Роберт Кох возвращается в Вольштейн. Поездка доказала, что необходимо искать методы фотографирования препаратов, ведь каждый из них был у Коха на счету. Пока исследователь экспериментирует с фотографиями, его знакомые ищут возможности перевода Коха в Бреславльский университет, где условия, конечно, лучше, нежели угол в собственной приемной. Роберт Кох находит способ фотофиксации препаратов: нужно применить анилиновые краски, и фото получаются четкие. Таким образом, отпала необходимость везти с собой различные стеклышки и беспокоиться об их сохранности — ведь порча препаратов ставила под угрозу доказательную базу, Коху попросту нечего было бы продемонстрировать в поддержку своих слов. Теперь он мог брать с собой фото. Кроме того, возможность вести фотоархив сильно помогла в организации исследований.

Доброжелатели добились назначения Коха городским санитарным врачом в Бреславле. Свою деятельность в новой должности он мог совмещать с научными занятиями. Семья переезжает, но следует неудача: на казенное жалование прожить не представляется возможным, а частной практики Кох не смог найти — в городе было достаточно врачей, у которых наблюдалась местные жители.

Через 3 месяца семья Коха вернулась в Вольштейн, где ученый продолжил свои исследования. Два года он работал над поиском причин гнойного воспаления ран (практических примеров врач рассмотрел достаточно во время «военного» эпизода своей карьеры), и итогом явилась работа об этиологии раневых инфекций, опубликованная в 1878 году. В этом труде изложены три основных требования (триада Коха-Генле), на основании которых устанавливают связь данного заболевания с определенным микроорганизмом: 1) микроорганизм должен быть выявлен во всех случаях данного заболевания; 2) все явления болезни должны объясняться числом и распределением микроорганизмов; 3) возбудитель каждой инфекции должен быть выявлен в виде хорошо морфологически очерченного микроорганизма. Кох доказывает, что каждая болезнь ран имеет определенного возбудителя. Это была еще одна победа. В медицинском мире имя Роберта Коха, благодаря достижимым результатам, приобрело вес.

В 1880 году Кох получает приглашение в берлинское Королевское управление здравоохранения. С семьей Роберт Кох переезжает в Берлин. Наконец ожидания Эмми начинают оправдываться: крупный город, общество, возможность учить дочь в аристократической школе, но с годами душевный разрыв между супругами увеличивается, и брак завершился спокойным разводом в 1893 году.

В Берлине Роберт Кох получает совершенно новые условия работы: лабораторию, оборудование, подопытных животных. Вместе с Кохом работают его ассистенты: военные врачи Георг Гаффки и Фридрих Леффлер. Исследования идут на базе Высшей ветеринарной школы. Для начала ставится задача обнаружить способ выводить чистые культуры бактерий. Проблема была решена: найдена твердая питательная среда на основе желатина.

Но именно здесь, в этой лаборатории, Кох работал над выявлением возбудителей туберкулеза — над тем, что стало его славой и честью. Ранее туберкулез считался самопроизвольной болезнью, возникновению которой способствовали плохие жилищные и бытовые условия, недостаток еды. Также бытовало мнение, что туберкулез — это наследственное заболевание. Врач-исследователь Жан-Антуан Виллемен после нескольких лет изучения туберкулеза в парижской больнице Валь-де-Грас сделал вывод, что болезнь заразна, но не нашел возбудителя. Результаты исследований остались неподтвержденными.

Патолог Юлий Конгейм в пораженных туберкулезом органах всегда находил бугорки из распавшихся тканей и гноя, но возбудитель также не установлен. В больнице «Шарите» (где когда-то вчерашний студент пытался пройти практику под руководством Вирхова) правительственный советник Королевского управления здравоохранения Роберт Кох получает материал для исследований — мокроту и кровь туберкулезных больных. В это время его ассистенты работают над другими вопросами: Гаффки ведет поиски возбудителя брюшного тифа, Леффлер — дифтерии. Работа в лаборатории ни на минуту не прекращается, но Кох не видит возбудителя туберкулеза, и, несмотря на неудачи, продолжает свои опыты.

В «Шарите» поступает очередной туберкулезный больной, 36-летний мужчина. Пациент очень скоро умирает. Кох берет для исследований образец ткани его легкого, но снова не получает результатов. Ученый не сдаётся: он кладет препарат с тканью легкого в красящую ванну, наполненную новым, только что придуманным раствором метиленовой синьки с калийным щелоком. Через сутки Кох видит в микроскоп равномерно окрашенное синее поле, на препарате — ничего. Происходящее далее можно объяснить как угодно: счастливой случайностью, закономерной удачей, наитием. Мы знаем только факт: Кох добавил в препарат «Везувин», красно-коричневый краситель для кожи. Разрушенные клетки легочной ткани окрашиваются в матовый коричневый цвет. На этом фоне двигаются ярко-синие крохотные палочки. Вот он, «невидимый» микроб. Туберкулезная палочка была обнаружена таким образом в препарате под номером 271.

Но далее пошли нестыковки. Лабораторные животные, кролики и морские свинки, не заражаются от привитых им «палочек». В свою очередь, «палочки» не размножаются в искусственной среде (позднее

было установлено, что туберкулезные бактерии размножаются только в живом организме). Затем — снова взлет. Кох сумел вырастить культуру на теплой сыворотке и сумел доказать, что туберкулезом заражаются при вдыхании бактерий. Его опыт под названием «Ноев ковчег» это блестяще подтвердил: все животные, помещенные в закрытый ящик, заболели после вдыхания поступающего по трубе зараженного воздуха.

Кох подготовил работу «Об этимологии туберкулеза», но Берлинское общество научной медицины, возглавляемое Вирховым, возвращает ее. Кох обращается в Общество физиологов. 24 марта 1882 года в Физиологическом институте состоялся доклад Роберта Коха. Вирхов, присутствовавший на этом выступлении, аплодирует.

Позже Кох находит и средство дезинфекции бактерий туберкулеза — это пар и сулема. Несмотря на то, что путей лечения туберкулеза еще не предложено, сообщение об этимологии этого заболевания сыграло огромную роль. До сих пор туберкулез выступал как таинственное, внезапно возникающее заболевание. Теперь пути передачи возбудителя были установлены.

Кох в своих исследованиях продвигается дальше. И снова направление работы задает сама жизнь: в 1883 году разразилась эпидемия холеры в Египте, Англии и Франции. Пастер (шестидесятилетний, частично парализованный, работает над вакциной от бешенства) командирует в Египет врачей Ру и Тюилье. Кох едет с Гаффки и Фишером (Леффлер к этому моменту выявил дифтерийную палочку и остался, чтобы продолжать исследования). Но в Александрии, куда приехала экспедиция, холера затихает, становится мало препаратов для исследований. Врачи не сдаются. Огромным моральным ударом стала смерть от холеры двадцатипятилетнего Тюилье. Вероятно, этот факт подтолкнул исследователей к решению продолжать работу во что бы то ни стало. Роберт Кох с ассистентами переезжает на территорию Индии, где холера практически постоянна.

В условиях достаточного материала для исследований, Кох доказывает, что холера распространяется через загрязненную воду, продукты питания, от человека к человеку. В Индии в то время были проблемы со снабжением чистой водой, поэтому заболевание процветало.

В июле 1884 года на Берлинской конференции ученый делает блестящий доклад о холере. Следующая задача — найти способ лечения туберкулеза, раз доказана его инфекционная природа и выявлены пути передачи.

В августе 1890 года на Десятом Интернациональном Медицинском Конгрессе в Берлине Кох заявляет, что нашел препарат для лечения туберкулеза. Этот препарат он называет «туберкулин».

Сообщение вызвало огромный резонанс не только в медицинских кругах, но и среди населения. Количество желающих получить туберкулин было фанта-

стическим: это и частные лица, страдающие туберкулезом, и родственники больных, и врачи, стремящиеся получить панацею для своих пациентов. Туберкулин стал широко применяться. Казалось, Роберт Кох находится на вершине своей карьеры, и коварный туберкулез побежден навсегда.

Но стали поступать сообщения о смертельных случаях после инъекций туберкулина. Этот препарат не лечит туберкулез, а улучшает состояние больных волчанкой. Впоследствии туберкулин нашел применение в диагностике туберкулеза, и современную фтизиатрию в XXI веке невозможно представить себе без этого препарата, открытого великим ученым. Но тогда разочарование было сравнимо со всеобщей эйфорией при первых сообщениях о чудесных свойствах туберкулина. Остается только догадываться, почему столь педантичный ученый, как Кох, допустил ошибку таких масштабов. А впереди снова было много работы. Предстояло признать ошибку и продолжить исследования — как в области туберкулеза, так и по другим направлениям.

Идеи Коха казались актуальными ученым и докторам даже во второй половине XX века — туберкулинотерапию продолжали изучать и применять для лечения туберкулеза фтизиатры Э.З. Мирзоян в 1965, В.А. Крылов в 1995 годах.

Если возможно свести наполненную кропотливым трудом жизнь врача к перечислению достижений, то «послужной список» Роберта Коха может выглядеть следующим образом: открытие бактерий сибирской язвы и механизма спорообразования, разработка вакцины от сибирской язвы; выполнение работ по этиологии раневых инфекций, формулирование триады Генле-Коха; разработка метода выращивания бактериальных культур на твердых средах; введение в практику лабораторной работы анилиновых красок; открытие туберкулезной бактерии, установление путей передачи туберкулеза и инфекционной природы этого заболевания; выделение холерного вибриона и доказательства путей передачи холеры; выделение и представление для практики туберкулина, который использовался и продолжает использоваться по настоящее время для диагностики туберкулеза; введение в широкую практику микрофотографии; разработка аппарата для стерилизации питательных сред, не выдерживающих температуру свыше 100°C (аппарат Коха); введение в широкую практику конденсаторов Аббе; выделение чистой культуры возбудителя столбняка (совместно с Китасато Сибасабура); разработка вакцины против чумы рогатого скота; обнаружение в крови больных возвратным тифом спирохет, вызывающих данное заболевание; выявление механизма передачи сонной болезни.

Роберт Кох — один из основателей микробиологии. Значение его крупнейших открытий бесценны. Новые методы, использованные Кохом в лабораторной деятельности, позволили вести собственную успешную научную и врачебную практику его

ассистентам — Эмилю Адольфу фон Берингу, Фридриху Леффлеру, Рихарду Пфейфферу, Китасато Сибасабуру, Августу Вассерману. Наивысшим признанием Роберта Коха как ученого стало получение им в 1905 году Нобелевской премии за работы по изучению туберкулеза — открытие «палочки» туберкулеза (Коха), посев микобактерий на питательных средах и получение чистой культуры, подтверждение инфекционной природы данного заболевания путем заражения животных и развития у них туберкулеза.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Г.В. Максимов (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0141-5799>):

дизайн, написание текста, утверждение финального варианта статьи
О.В. Лушина (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8370-9856>):
дизайн, редактирование текста и утверждение финального варианта статьи

М.В. Павлова (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9472-8136>):

редактирование текста и утверждение финального варианта статьи

М.В. Веселова: поиск литературных источников, написание текста, редактирование

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

G.V. Maksimov (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0141-5799>):

design, text writing, approval of the final version of the article

O.V. Lushina (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8370-9856>):

design, editing and approval of the final version of the article

M.V. Pavlova (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9472-8136>):

editing and approval of the final version of the article

M.V. Veselova: search for literature, writing and editing the article

Список литературы/ References:

1. R. Koch. Die Bekämpfung der Infektionskrankheiten Insbesondere der Kriegsseuchen, Berlin. 1888; 44 p.
2. R. Koch. Ueber bakteriologische Forschung. Vortrag in der 1. allgemeinen Sitzung des X. internationalen medicinischen Congresses am 4. August 1890. Berlin, August Hirschwald. 1890; 15 p.
3. Большая медицинская энциклопедия. Изд. 3-е [в 30-ти т.]. М., «Советская энциклопедия», 1979; 11:473.
Great medical encyclopedia. Ed. 3rd [In 30 volumes]. М., «Soviet Encyclopedia», 1979; 11:473. [In Russian].
4. Яновская М.И. Р. Кох (1843-1910). М., 1962: 272с.
Yanovskaya M.I. R. Koch (1843-1910). М., 1962: 272p. [In Russian].

Gokhan Cetinkal, Betul Balaban Kocas, Ozgur Selim Ser, Hakan Kilci, Kudret Keskin, Safiye Nur Ozcan, Yildiz Verdi, Mustafa Ismet Zeren, Tolga Demir, Kadriye Kilickesmez

Оценка модифицированной шкалы риска CHA2DS2VASc для прогнозирования риска смерти пациентов, госпитализированных с COVID-19 Assessment of the Modified CHA2DS2VASc Risk Score in Predicting Mortality in Patients Hospitalized With COVID-19

Am J Cardiol. 2020 Nov 15; 135: 143-149. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.08.040. Epub 2020 Aug 28.

Поскольку модифицированная оценка риска CHA2DS2VASc (M-CHA2DS2VASc) включает прогностические факторы риска COVID-19, мы предположили, что с его помощью можно прогнозировать внутрибольничную смертность и выявлять пациентов с высоким риском на более ранней стадии, чем при оценке риска на основании нарастания уровня тропонина или изменению соотношения нейтрофилов/лимфоцитов. Исследователи стремились оценить, является ли модифицированная шкала риска M-CHA2DS2VASc независимым предиктором смертности у пациентов, госпитализированных с COVID-19, и сравнить ее отличия как фактора риска по сравнению с повышением тропонина и отношением нейтрофилов/лимфоцитов. В общей сложности 694 пациента были ретроспективно проанализированы и разделены на 3 группы в соответствии с модифицированной шкалой риска M-CHA2DS2VASc, который был создан путем изменения гендерных критериев CHA2DS2VASc шкалы оценки риска с женского на мужской (группа 1, оценка 0-1 (n = 289); группа 2, оценка 2-3 (n = 231) и группа 3, оценка ≥ 4 (n = 174)). Неблагоприятные клинические явления определялись как внутрибольничная смертность, госпитализация в отделение интенсивной терапии, потребность в высокопоточном кислороде и/или интубации. По мере увеличения риска в соответствии с модифицированной шкалой оценки риска M-CHA2DS2VASc неблагоприятные клинические исходы также значительно увеличивались (группа 1 — 3,8%; группа 2 — 12,6%; группа 3 — 20,8%; $p < 0,001$ для внутрибольничной смертности). Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что риск, рассчитанный по модифицированной шкале оценки риска M-CHA2DS2VASc, увеличение тропонина и соотношения нейтрофилов и лимфоцитов были независимыми предикторами внутрибольничной смертности ($p = 0,005$, отношение

шансов 1,29 по шкале для M-CHA2DS2VASc RS). При анализе рабочих характеристик сравнительная различительная способность модифицированной шкалы риска M-CHA2DS2VASc превосходила шкалу риска CHA2DS2VASc.

Значения площади под кривой для внутрибольничной смертности составляли 0,70 и 0,64 соответственно. (площадь под кривой M-CHA2DS2-VASc по сравнению с площадью под кривой CHA2DS2-VASc z тест = 3,56, $p 0,0004$). В заключение хочется отметить, что использование модифицированной шкалы риска M-CHA2DS2VASc RS может быть полезным инструментом для прогнозирования внутрибольничной смертности у пациентов с COVID-19.

Шкала CHA2DS2-VASc — это простой клинический инструмент для прогнозирования риска ишемического инсульта и системного тромбоэмболизма при фибрилляции предсердий. CHA2DS2-VASc является акронимом для:

Congestive heart failure — хроническая сердечная недостаточность, 1 балл

Hypertension — гипертоническая болезнь, 1 балл

Age — возраст старше 75 лет, 2 балла

Diabetes mellitus — сахарный диабет, 1 балл

Stroke — инсульт/ТИА/системный эмболизм в анамнезе, 2 балла

Vascular disease — поражение сосудов (инфаркт миокарда в анамнезе, атеросклероз периферических артерий, атеросклероз аорты), 1 балл

Age — возраст 65–74 лет, 1 балл

Sex category — пол (женский), 1 балл

Максимальное число баллов по шкале CHA2DS2-VASc — 9.

Модифицированная шкала риска M-CHA2DS2VASc создана путем изменения гендерных критериев CHA2DS2VASc шкалы оценки риска с женского на мужской.

С.В. Тополянская

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), кафедра госпитальной терапии № 2, Москва, Россия

ФАКТОР НЕКРОЗА ОПУХОЛИ-АЛЬФА И ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННАЯ ПАТОЛОГИЯ

S.V. Topolyanskaya

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), RF Health Ministry, Hospital Therapy Department № 2, Moscow, Russia

Tumor Necrosis Factor-Alpha and Age-Related Pathologies

Резюме

В обзоре отражены современные представления о понятии «*inflammaging*» и роли субклинического воспаления при различной возраст-ассоциированной патологии. Особое внимание уделено фактору некроза опухоли- α — ключевому цитокину, принимающему важное участие как в патогенезе хронических воспалительных заболеваний, так и в процессах старения. Повышенное содержание фактора некроза опухоли- α приводит к возникновению и прогрессированию различных заболеваний, к усугублению старческой астении, к инвалидизации и смертности лиц пожилого и старческого возраста. Фактор некроза опухоли- α оказывает влияние на различные факторы риска сердечно-сосудистой патологии, способствует возникновению и прогрессированию атеросклероза и связанных с ним заболеваний. Этот цитокин может усугублять также различные метаболические нарушения, в первую очередь, инсулинорезистентность и сахарный диабет. Фактор некроза опухоли- α — ключевой цитокин, стимулирующий костную резорбцию (с возникновением остеопороза) и саркопению. Имеющиеся в настоящее время данные подтверждают важную роль фактора некроза опухоли- α при различных возраст-ассоциированных заболеваниях.

Ключевые слова: воспаление, цитокины, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), атеросклероз, старение, старческий возраст, долгожители

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 26.05.2020 г.

Принята к публикации 08.07.2020 г.

Для цитирования: Тополянская С.В. ФАКТОР НЕКРОЗА ОПУХОЛИ-АЛЬФА И ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННАЯ ПАТОЛОГИЯ. Архив внутренней медицины. 2020; 10(6): 414-421. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-414-421

Abstract

Modern concepts about the «*inflammaging*» and the role of subclinical inflammation in various age-associated pathology are described in the review. Particular attention is paid to the tumor necrosis factor- α , a key cytokine that plays an important role in the pathogenesis of chronic inflammatory diseases as well as in aging. The increased levels of tumor necrosis factor- α leads to the onset and progression of various diseases, to severity of frailty, to disability and mortality of elderly persons. Tumor necrosis factor- α affects different risk factors for cardiovascular diseases, contributes to the onset and progression of atherosclerosis and related pathology. This cytokine can also aggravate various metabolic disorders, mainly — insulin resistance and diabetes mellitus. Tumor necrosis factor- α is a key cytokine that stimulates bone resorption (up to osteoporosis) and sarcopenia (up to cachexia). Currently available data confirm the important role of tumor necrosis factor- α in various age-associated disorders.

Key words: inflammation, cytokines, tumor necrosis factor- α (TNF- α), atherosclerosis, aging, old age, long-livers

*Контакты: Светлана Викторовна Тополянская, e-mail: sshekshina@yahoo.com

*Contacts: Svetlana V. Topolyanskaya, e-mail: sshekshina@yahoo.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4131-8432>

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 26.05.2020

Accepted for publication on 08.07.2020

For citation: Topolyanskaya S.V. Tumor Necrosis Factor-Alpha and Age-Related Pathologies. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(6): 414-421. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-414-421

Хроническое субклиническое воспаление все чаще рассматривают в качестве одного из ключевых феноменов в процессе старения и определяют термином «*inflammaging*» [1]. Для такого рода воспаления характерны пять основных признаков: незначительное, бессимптомное, контролируемое, хроническое и системное. В отличие от обычного ответа на тот или иной патогенный агент, воспаление по мере старения не исчезает, а стабильно сохраняется, приводя к различным патологическим изменениям [2].

Наряду с термином «*inflammaging*», некоторые авторы предлагают понятие «*anti-inflammaging*», означающее, что долгожители способны, по видимому, справляться с хроническим субклиническим воспалением посредством противовоспалительного ответа [3, 4]. Если «*inflammaging*» считают ключом к пониманию процессов старения и возраст-ассоциированных заболеваний, то «*anti-inflammaging*» можно рассматривать, очевидно, как один из секретов долгожительства.

Примечательно, что несмотря на повышенное содержание провоспалительных цитокинов (в том числе, фактора некроза опухоли- α), у долгожителей сохраняется нередко хорошее здоровье и не развиваются какие-либо тяжелые возраст-ассоциированные заболевания. С этой точки зрения субклиническое воспаление у долгожителей можно рассматривать как следствие благоприятной компенсаторной реакции, направленной на уменьшение хронической антигенной нагрузки. Однако чрезмерная активация воспалительного ответа может оказаться вредоносной, поэтому скорость достижения порога провоспалительного состояния и персональная способность адаптироваться к различным стрессовым воздействиям имеют, по всей вероятности, решающее значение для развития возраст-ассоциированных заболеваний [5].

Как в клинических, так и в экспериментальных исследованиях установлено, что провоспалительные цитокины (прежде всего, фактор некроза опухоли- α и интерлейкин-6) играют важную роль в возникновении и прогрессировании субклинического воспаления, связанного с процессами старения. Повышение содержания этих цитокинов в сыворотке крови лиц пожилого и старческого возраста сопряжено с увеличением заболеваемости, инвалидизации и смертности [6, 7]. При ста-

рении повышается экспрессия фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерлейкина-6, а дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами приводит к возникновению субклинического воспаления, ускоряет процессы старения и способствует возникновению различных возраст-ассоциированных заболеваний. Провоспалительные цитокины вызывают клеточное старение, стимулируя гиперпродукцию активных форм кислорода, при этом повреждение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) активирует, в свою очередь, провоспалительные цитокины, блокирует клеточный цикл и поддерживает клеточное старение [2].

В иммунном ответе у пожилых людей важную роль играет такой классический провоспалительный цитокин как ФНО- α , описанный в 1975 году как циркулирующий противоопухолевый цитокин. Прежде считали, что ФНО- α продуцируют, главным образом, такие клетки, как активированные макрофаги и лимфоциты, но, впоследствии, была найдена его экспрессия в эндотелиальных и эпителиальных клетках, в гладкомышечных клетках сосудов и в кардиомиоцитах [8, 9].

Позднее было обнаружено, что ФНО- α представляет собой ключевой цитокин и существенный компонент иммунной системы, стимулирующий экспрессию необходимых для контроля воспаления и повреждения тканей генов. Семейство ФНО- α рассматривают как группу цитокинов, обладающих важными функциями при различных иммунных реакциях, в процессе воспаления, дифференцировки, контроля пролиферации различных клеток и их апоптоза [10,11]. ФНО- α расценивают как основной провоспалительный медиатор, ответственный за активацию иммунной системы при инфекционных процессах. Бактериальные агенты и многие другие стимулы индуцируют синтез ФНО- α , который (наряду с другими провоспалительными медиаторами) рекрутирует и активирует нейтрофилы, макрофаги и лимфоциты в местах повреждения тканей и инфицирования [10].

Уровень ФНО- α повышается с возрастом и связан с различными возраст-ассоциированными заболеваниями. Установлено, что фактор некроза опухоли- α увеличивается у пожилых людей и даже у долгожителей [6,7,12]. Увеличение уровня ФНО- α сопровождается повышением риска развития сер-

дечно-сосудистых заболеваний [12]. По данным ряда авторов, ФНО- α играет определенную роль в патогенезе атеросклероза и болезни Альцгеймера [12].

Повышенное содержание ФНО-альфа в крови пожилых людей рассматривают как фактор, позволяющий предсказывать наступление летального исхода, независимо от сопутствующей патологии [6, 13]. Связь между ФНО- α и смертностью, независимо от деменции и сердечно-сосудистых заболеваний, позволяет предполагать, что ФНО- α оказывает влияние и помимо сердечно-сосудистой патологии [6]. В другом исследовании также продемонстрировано, что более высокие уровни ФНО- α связаны с повышенной смертностью среди пожилых людей [14]. Кроме того, взаимосвязь между высокой концентрацией ФНО- α плазме крови и смертностью у долгожителей позволяет предположить, что этот цитокин обладает специфическими биологическими эффектами и может рассматриваться как маркером старческой астении у людей очень преклонного возраста [13].

В исследовании генетических полиморфизмов ФНО- α у долгожителей, 80-летних и более молодых людей не выявлено различий в распределении генотипов ФНО- α в позиции -308 данных возрастных группах, однако генотип *GA* (ФНО- α -308*AG*) был связан с более низкой частотой деменции у долгожителей. У немногих долгожителей (носителей *AA*-генотипа) был более высокий риск смертности и, как правило, наблюдался повышенный уровень ФНО- α в плазме крови [15]. Другими авторами отмечена большая продолжительность жизни женщин с генотипом *ФНО- α -308AG*, по сравнению с женщинами, имеющими генотип *GG* [16]. В генетических исследованиях обнаружено также, что аллель *A* гена *ФНО- α -308* (*ФНО- α -308A*) ассоциируется с риском развития ишемической болезни сердца [17].

Многофункциональный провоспалительный цитокин ФНО- α оказывает влияние на несколько факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, на инсулинорезистентность, дислипидемию, эндотелиальную дисфункцию и эндотелиальную активацию молекул клеточной адгезии [18]. Высокий уровень ФНО- α у долгожителей сопряжен с низким лодыжечно-плечевым индексом, указывающим на периферический атеросклероз. Другие эффекты ФНО- α также могут способствовать развитию и прогрессированию атеросклероза и высокому риску тромбоэмболических осложнений. Речь идет о стимуляции ФНО- α синтеза других провоспалительных медиаторов, например, интерлейкина-6, С-реактивного белка, фибриногена, а также лейкоцитов [8]. Вместе с тем, ФНО- α индуцирует пролиферацию гладкомышечных клеток и повышает адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, индуцируя экспрессию молекул клеточной адгезии (E-селектина, ICAM-1 (CD54)

и VCAM-1 (CD106)), а также экспрессию эндотелиальными клетками различных цитокинов, включая интерлейкин-6 [8].

Было показано, что уже на ранней стадии атеросклероза ФНО- α стимулирует эндотелиальную дисфункцию, увеличивает проницаемость эндотелия, способствует миграции лейкоцитов в сосудистую стенку. Повышенная сосудистая проницаемость способствует, в свою очередь, образованию атеросклеротических бляшек. На более поздних этапах этот провоспалительный цитокин увеличивает апоптоз гладкомышечных клеток сосудов и макрофагов (что способствует разрыву атеросклеротической бляшки), индуцирует синтез матриксных металлопротеиназ и прокоагулянтную активность, уменьшая транскрипцию генов антикоагулянтов — тромбомодулина и протеина С [19].

ФНО- α способствует дислипидемии за счет повышения уровня триглицеридов, общего холестерина, а также холестерина липопротеидов низкой плотности и снижения концентрации липопротеидов высокой плотности. ФНО- α участвует в метаболизме липидов, уменьшая активность 7-гидроксилазы и липопротеинлипазы и стимулируя выработку в печени триглицеридов [18].

Результаты клинических и экспериментальных исследований указывают на важную роль ФНО- α в атерогенезе и возникновении сосудистой дисфункции при артериальной гипертензии и патологическом ремоделировании миокарда [9, 20]. На протяжении последних 20 лет в кардиологии прочно закрепилась концепция о том, что не только дислипидемия, но и воспаление активно участвуют в атеросклеротическом процессе и в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ишемической болезни сердца (ИБС) [21, 22]. И хроническая ИБС, и острый инфаркт миокарда представляют собой воспалительные процессы, в которых важную роль играют такие провоспалительные цитокины, как ФНО- α , а также острофазовые белки, например, С-реактивный белок [22, 23].

ФНО- α рассматривают как ключевой провоспалительный цитокин, участвующий в процессах атерогенеза и поддерживающий слабовыраженное системное воспаление в сердечно-сосудистой системе. Эффекты ФНО- α в отношении сердечно-сосудистой системы включают в себя не только его влияние на сосудистую дисфункцию, но и воздействие на кардиомиоциты [9]. Прямое доказательство стимулированной ФНО- α сосудистой дисфункции представлено в исследовании на здоровых добровольцах: внутриаартериальное введение им высокой дозы этого цитокина в течение 30 минут приводило к острому местному сосудистому воспалению. Одновременно отмечались нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации и стойкое увеличение высвобождения активатора плазминогена из эндотелиальных клеток [24]. Введение здоровым добровольцам более низкой дозы ФНО- α сопровож-

ждалось повышением базального сосудистого сопротивления, которое блокировалось предварительной обработкой неселективным ингибитором циклооксигеназы [25]. Можно полагать, что наблюдаемые эффекты ФНО- α опосредованы не только снижением биодоступности оксида азота, но также увеличением циклооксигеназ-зависимой продукции вазоконстрикторов [26].

У здоровых людей концентрации ФНО- α в сердце низкие и не влияют на сократительную функцию. Однако введение экзогенного ФНО- α угнетает сократительную активность кардиомиоцитов. Этот провоспалительный цитокин способен также уменьшать поглощение ионов кальция саркоплазматическим ретикуломом и чувствительность миофиламентов к кальцию. Помимо снижения сократимости кардиомиоцитов, ФНО- α способен индуцировать их гипертрофию [9].

Окклюзия коронарных артерий при инфаркте миокарда вызывает быстрое увеличение содержания провоспалительных цитокинов, включая ФНО- α . Хотя раннее увеличение ФНО- α после инфаркта миокарда способствует стабилизации функции левого желудочка, длительная стимуляция ФНО- α провоцирует его дисфункцию в более поздних фазах после острого коронарного синдрома. Хроническое воздействие высокой концентрации ФНО- α приводит к дисфункции левого желудочка и повышению активности матриксных металлопротеиназ, способствующих деградациии матрикса и, в конечном итоге, увеличению апоптоза кардиомиоцитов [27].

В ряде исследований показано, что высокие уровни ФНО- α в сыворотке крови могут сохраняться многие месяцы после перенесенного инфаркта миокарда [22,28]. По наблюдениям некоторых авторов, длительное сохранение высокого содержания ФНО- α становится фактором риска развития повторных сердечно-сосудистых событий. Провоспалительные цитокины (включая ФНО- α) продуцируются преимущественно в периинфарктной зоне, поэтому стойкое повышение уровня цитокинов после инфаркта миокарда может быть результатом усиленной инфильтрации сердечной мышцы воспалительными клетками. Экспрессия ФНО- α после инфаркта миокарда может сохраняться с течением времени и в неповрежденных кардиомиоцитах, что позволяет говорить о возможной долгосрочной роли этого цитокина в ремоделировании миокарда и сосудов [28].

В целом, влияние ФНО- α на кардиомиоциты достаточно многогранно и зависит от воздействия на определенный тип рецептора и от формы цитокина (связанной с мембраной или растворимой). При воздействии на рецепторы 1-го типа ФНО- α вызывает угнетение сократительной способности миокарда. Эта дисфункция может возникать за счет стимуляции окислительного стресса при образовании активных форм кислорода и усиленной

продукции синтазы оксида азота (сопровождаящейся выработкой оксида азота и пероксинитрита), активации фосфолипазы А₂, арахидоновой кислоты и сфингомиелиназы [9, 29]. ФНО- α может обладать самостоятельными отрицательными инотропными эффектами и подавлять экспрессию сократительных белков (в частности, тяжелых цепей α -миозина и сердечного α -актина). Кроме того, ФНО- α может перекрестно взаимодействовать с системой β -адренергических рецепторов и угнетать сократительную способность кардиомиоцитов путем изменения передачи сигналов на эти рецепторы [29].

Помимо уменьшения сократительной способности, ФНО- α усиливает транскрипцию генов, способствующих гипертрофии миокарда при сердечной недостаточности. Вместе с тем, этот провоспалительный цитокин стимулирует апоптоз кардиомиоцитов, кардиальный фиброз, патологическое ремоделирование миокарда, что способствует прогрессированию сердечной недостаточности [30, 31]. Под влиянием ФНО- α в сердце наблюдается активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что приводит к усилению ремоделирования левого желудочка, увеличению содержания коллагена и апоптозу кардиомиоцитов [32].

Возрастание содержания ФНО- α у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) продемонстрировано в ряде исследований, подтвердивших роль этого провоспалительного цитокина в патогенезе ХСН, особенно с сохраненной фракцией выброса [29, 33]. Экспрессия ФНО- α кардиомиоцитами ведет к угнетению их сократительной активности. Вместе с тем, ФНО- α может взаимодействовать с β -адренергическими рецепторами и тем самым усугублять отрицательный инотропный эффект [9, 29, 34-38].

ФНО- α , наряду с другими провоспалительными цитокинами, играет определенную роль в патогенезе фибрилляции предсердий. В ряде исследований последних лет было установлено, что риск фибрилляции предсердий при повышенном уровне ФНО- α заметно возрастает [39]. Конкретная патогенетическая связь между провоспалительными цитокинами (в том числе, ФНО- α) и фибрилляцией предсердий пока еще не ясна, тем не менее предложен ряд концепций, связывающих хроническое воспаление с развитием и прогрессированием структурного и электрофизиологического ремоделирования предсердий [39-40].

Как в клинических, так и в экспериментальных исследованиях установлено, что ФНО- α способен оказывать негативное влияние на ремоделирование левого желудочка и других камер сердца посредством индукции матриксных металлопротеиназ и активации протеолитических процессов [41]. Наряду с этим была обнаружена достоверная прямая корреляция между уровнем ФНО- α в сыворотке крови и диаметром левого предсердия [42].

При стойком, но незначительном повышении уровня ФНО- α активируется множество механизмов, способствующих вазоконстрикции, и, соответственно, артериальной гипертензии [9]. Сывороточный ФНО- α достоверно и независимо связан с артериальным давлением у практически здоровых людей. В исследовании Bautista L.E. et al. (2005) средний уровень ФНО- α в плазме крови был в четыре раза выше у пациентов с артериальной гипертензией [43]. В физиологических условиях существует сложная перекрестная регуляция между РААС и передачей сигналов ФНО- α . Так, ФНО- α ингибирует экспрессию гена ренина в клетках надпочечников и в юкстагломерулярных клетках почек [9]. В то же время отмечается сокращение продукции ангиотензиногена в клетках проксимальных канальцев почек на фоне ФНО- α [44].

Обусловленная ФНО- α индукция такого мощного вазоконстриктора, как эндотелин, обуславливает выраженный сосудосуживающий эффект [45]. Рецептор эндотелина V2, опосредующий такую вазоконстрикцию, гладкомышечными клетками в норме не экспрессируется, однако его количество повышается при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы (например, при заболеваниях периферических артерий, легочной гипертензии, ишемической болезни сердца и ишемическом инсульте). Такие изменения дают основание предполагать возможное вовлечение ФНО- α в развитие вышеуказанных патологических процессов [9]. Кроме того, ФНО- α индуцирует выработку тромбосана A2 эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосудов, а также уменьшает инсулин-опосредованную вазодилатацию [9, 25].

По данным некоторых авторов, ФНО- α представляет собой один из ключевых цитокинов, провоцирующих и усиливающих воспалительный ответ после инсульта. В ряде исследований установлено, что ФНО- α -позитивные клетки удается обнаружить в головном мозге больных с тяжелым ишемическим инсультом с третьего дня после острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), при этом данные клетки сохраняются до 15 месяцев после сосудистого события. Сывороточная концентрация ФНО- α возрастает в течение 6 часов после инсульта и сохраняется повышенной на протяжении 10 дней [46].

Повышение содержания ФНО- α способствует и различным метаболическим нарушениям. В исследовании Swaroop J.J. et al. (2012) у больных сахарным диабетом 2 типа установлена значимая взаимосвязь между уровнем ФНО- α и функционированием β -клеток поджелудочной железы, индексом инсулинорезистентности и содержанием инсулина [47]. Многие авторы полагают, что ФНО- α представляет собой один из ключевых цитокинов, участвующих в возникновении инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа. Повышенный уровень ФНО- α индуцирует резистентность к инсулину

в адипоцитах и в периферических тканях, нарушая передачу сигналов инсулина посредством фосфорилирования серина [48]. ФНО- α вмешивается также в эндотелиальные пути передачи сигналов инсулина и усугубляет инсулинорезистентность [49-50].

Наряду с этим установлена прямая взаимосвязь между уровнем провоспалительных цитокинов, включая ФНО- α , и концентрацией креатинина в крови, а также тяжестью хронической болезни почек [51]. Показано, что повышенные уровни ФНО- α и других провоспалительных медиаторов способствуют более быстрому снижению скорости клубочковой фильтрации и прогрессированию хронической болезни почек даже с учетом влияния других факторов [51]. В почках провоспалительные цитокины индуцируют экспрессию реактивных радикалов кислорода, липидов и молекул адгезии, стимулируют патологическое накопление матрикса и прокоагулянтную активность клеток эндотелия [51-53].

Кроме того, ФНО- α представляет собой ключевой фактор, стимулирующий патологическую костную резорбцию при различных воспалительных заболеваниях. Этот провоспалительный цитокин может непосредственно стимулировать синтез предшественников остеокластов, а также косвенно усиливать остеокластогенез посредством повышения экспрессии RANKL (основного медиатора остеокластогенеза — цитокина семейства факторов некроза опухоли) на предшественниках остеокластов. Наряду с этим установлено, что ФНО- α способен ингибировать и образование кости путем подавления дифференцировки остеобластов [54].

ФНО- α (известный как кахектин) вызывает увеличение расхода базальной энергии, анорексию и потерю мышечной массы *in vivo*. Найдена определенная взаимосвязь между содержанием ФНО- α и истощением (вплоть до кахексии) при хронических воспалительных заболеваниях, включающих в себя инфицирование вирусом иммунодефицита человека, ревматоидный артрит и онкологические заболевания [55]. Высокие уровни ФНО- α в крови сочетаются с более низкой мышечной массой и силой у пожилых людей [13]. По мнению ряда авторов, повышение концентрации ФНО- α сопряжено с возникновением старческой астении, значительным снижением мышечной силы, риском cerebro-васкулярных и сердечно-сосудистых заболеваний, а также с более быстрым снижением когнитивных способностей у пожилых людей [56].

Влияние ФНО- α и других провоспалительных цитокинов на саркопению может объясняться несколькими факторами. Так, на протяжении многих лет считали, что индукция распада мышечных белков является основным путем, лежащим в основе взаимосвязи между воспалением и саркопенией. Впоследствии были установлены дополнительные механизмы воздействия провоспалительных цитокинов (прежде всего, ФНО- α) на мышцы, включаю-



Рисунок 1. ФНО-α и возраст-ассоциированные заболевания

Примечание: ФНО-α — фактор некроза опухоли-альфа, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность

Figure 1. TNF-α and age-related diseases

Note: TNF-α — tumor necrosis factor-α, CAD — coronary artery disease, CHF — chronic heart failure

щие стимуляцию митохондриальной дисфункции и окислительного стресса. В свою очередь, влияние ФНО-α на митохондриальную дисфункцию может опосредоваться оксидом азота, который играет значимую роль в функционировании митохондрий. Известно, что ФНО-α является сильным индуктором синтеза оксида азота и тем самым способствует стимуляции апоптоза и увеличению продукции активных форм кислорода [57].

В то же время в ряде экспериментальных и клинических работ было показано, что ФНО-α способен как ингибировать выработку эритропоэтина, так и активировать гепсидин, что может вызывать анемию хронического воспаления. Установлено, что этот цитокин участвует в сложном механизме, регулирующем синтез эритропоэтина в ответ на гипоксический стимул, а также снижает чувствительность клеток эритроидного ряда к воздействию эритропоэтина. Стимуляция синтеза активных форм кислорода под воздействием ФНО-α тоже вносит определенный вклад в подавление выработки эритропоэтина. Наряду с этим выявлено ингибирующее влияние ФНО-α на образование и дифференцировку стволовых клеток эритроидного ряда [58]. В недавнем экспериментальном исследовании показано, что ФНО-α играет определенную роль и в регуляции мегакариоцитарного ростка кроветворения. Этот провоспалительный цитокин стимулировал гиперреактивность тромбоцитов и возникновение тромбозов на мышинной модели старения. Напротив, нейтрализация ФНО-α и его рецепторов уменьшала гиперреактивность тромбоцитов. На основании полученных данных авторы этой работы предположили, что «inflammaging» способ-

ствует гиперреактивности тромбоцитов и увеличивает риск тромбообразования при старении [59].

В клиническом исследовании с участием 424 лиц старческого возраста, наблюдавшихся в течение 8 лет, обнаружено постепенное увеличение концентрации ФНО-α в плазме крови, что ассоциировалось с когнитивной дисфункцией. Повышение уровня ФНО-α было сопряжено с уменьшением объема серого вещества и увеличением гиперинтенсивности белого вещества головного мозга по результатам магнитно-резонансной томографии. Кроме того, в этой работе отмечена обратная корреляция между концентрацией ФНО-α и когнитивными нарушениями, оцененными с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) [60]. Учитывая данные результаты, можно предположить, что содержание ФНО-α в крови будет являться одним из потенциальных биомаркеров возрастных изменений в головном мозге.

Данные клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о важной роли ФНО-α в иммунном ответе пожилых людей и повышении уровня цитокина по мере старения. Этот провоспалительный цитокин связан с различными возраст-ассоциированными заболеваниями и, по всей вероятности, с увеличением смертности. ФНО-α может оказывать влияние на некоторые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и способствовать развитию и прогрессированию атеросклероза. Необходимы дальнейшие исследования по изучению роли фактора некроза опухоли-α в субклиническом воспалении и в развитии различных патологических состояний у лиц старческого возраста и долгожителей.

Список литературы/ References:

- Franceschi C., Bonafe M., Valentin S., et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;908:244–54. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x.
- Xia S., Zhang X., Zheng S., et al. An Update on Inflamm-Aging: Mechanisms, Prevention, and Treatment. *J. Immunol. Res.* 2016; 2016(8):1–8. DOI:10.1155/2016/8426874.
- Minciullo P.L., Catalano A., Mandraffino G., et al. Inflammaging and Anti-Inflammaging: The Role of Cytokines in Extreme Longevity. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz).* 2016;64(2):111–26. DOI: 10.1007/s00005-015-0377-3.
- Franceschi C., Capri M., Monti D., et al. Inflammaging and anti-inflammaging: A systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech. Ageing Dev.* 2007;128(1):92–105. DOI: 10.1016/j.mad.2006.11.016.
- Franceschi C., Olivieri F., Marchegiani F., et al. Genes involved in immune response/inflammation, IGF1/insulin pathway and response to oxidative stress play a major role in the genetics of human longevity: The lesson of centenarians. *Mechanisms of Ageing and Development.* 2005;126 (2):351–61. DOI: 10.1016/j.mad.2004.08.028.
- Bruunsgaard H., Andersen-Ranberg K., Hjelmberg J.V.B., et al. Elevated levels of tumor necrosis factor alpha and mortality in centenarians. *Am J Med.* 2003;115(4):278–83. DOI:10.1016/S0002-9343(03)00329-2.
- Bruunsgaard H., Ladelund S., Pedersen A.N., et al. Predicting death from tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 in 80-year-old people. *Clin Exp Immunol.* 2003;132:24–31. DOI:10.1046/j.1365-2249.2003.02137.x.
- Kany S., Vollrath J.T., Relja B. Cytokines in inflammatory disease. *International Journal of Molecular Sciences.* 2019;20(23):6008. DOI: 10.3390/ijms20236008.
- Urschel K., Cicha I. TNF- α in the cardiovascular system: From physiology to therapy. *International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research.* 2015;7:9–25. DOI: 10.2147/IJICMR.S64894.
- Wallach D. The cybernetics of TNF: Old views and newer ones. *Seminars in Cell and Developmental Biology.* 2016;50:105–14. DOI: 10.1016/j.semcdb.2015.10.014.
- Bradley J. TNF-mediated inflammatory disease. *J. Pathol.* 2008;214(2):149–60. DOI: 10.1002/path.2287.
- Rea I.M., Gibson D.S., McGilligan V., et al. Age and age-related diseases: Role of inflammation triggers and cytokines. *Front Immunol.* 2018;9(9):586. DOI:10.3389/fimmu.2018.00586.
- Brüunsgaard H., Pedersen B.K. Age-related inflammatory cytokines and disease. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2003;23(1):15–39. DOI: 10.1016/S0889-8561(02)00056-5.
- Roubenoff R., Parise H., Payette H., et al. Cytokines, insulin-like growth factor 1, sarcopenia, and mortality in very old community-dwelling men and women: The Framingham Heart Study. *Am. J. Med. Elsevier Inc.* 2003;115(6):429–35. DOI: 10.1016/j.amjmed.2003.05.001.
- Bruunsgaard H., Benfield T.L., Andersen-Ranberg K., et al. The tumor necrosis factor alpha — 308G > a polymorphism is associated with dementia in the oldest old. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2004;52 (8):1361–6. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2004.52369.x.
- Cederholm T., Persson M., Andersson P., et al. Polymorphisms in cytokine genes influence long-term survival differently in elderly male and female patients. *J. Intern. Med.* 2007;262 (2):215–23. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2007.01803.x.
- Zhang P., Wu X., Li G., et al. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms and susceptibility to ischemic heart disease. *Medicine (United States).* 2017;96(14):e6569. DOI: 10.1097/MD.00000000000006569.
- Bruunsgaard H., Skinhoj P., Pedersen A.N., et al. Ageing, tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and atherosclerosis. *Clin. Exp. Immunol.* 2000;121(2):255–60. DOI: 10.1046/j.1365-2249.2000.01281.x.
- Ait-Oufella H., Taleb S., Mallat Z., et al. Recent advances on the role of cytokines in atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011;31(5):969–79. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.207415.
- Kim H.L., Lee J.P., An J.N., et al. Soluble tumor necrosis factor receptors and arterial stiffness in patients with coronary atherosclerosis. *Am. J. Hypertens.* 2017;30(3):313–8. DOI: 10.1093/ajh/hpw134.
- Kaptoge S., Seshasai S.R.K., Gao P., et al. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis. *Eur Heart J.* 2014;35(9):578–89. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz367.
- Heinisch R.H., Zanetti C.R., Comin F., et al. Serial changes in plasma levels of cytokines in patients with coronary artery disease. *Vasc. Health Risk Manag.* 2005;1(3):245–50.
- Moreira D.M., da Silva R.L., Vieira J.L., et al. Role of Vascular Inflammation in Coronary Artery Disease: Potential of Anti-inflammatory Drugs in the Prevention of Atherothrombosis: Inflammation and Anti-Inflammatory Drugs in Coronary Artery Disease. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2015;15(1):1–11. DOI: 10.1007/s40256-014-0094-z.
- Chia S., Qadan M., Newton R., et al. Intra-arterial tumor necrosis factor- α impairs endothelium-dependent vasodilatation and stimulates local tissue plasminogen activator release in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23(4): 695–701. DOI: doi.org/10.1161/01.ATV.0000065195.22904.FA
- Nakamura M., Yoshida H., Arakawa N., et al. Effects of tumor necrosis factor- α on basal and stimulated endothelium-dependent vasomotion in human resistance vessel. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2000;36(4):487–92. DOI: 10.1097/00005344-200010000-00011.
- Fang W., Wei J., Han D., et al. MC-002 exhibits positive effects against platelets aggregation and endothelial dysfunction through thromboxane A2 inhibition. *Thromb. Res.* 2014;133(4):610–5. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.01.029.
- Sun M., Dawood F., Wen W.H., et al. Excessive tumor necrosis factor activation after infarction contributes to susceptibility of myocardial rupture and left ventricular dysfunction. *Circulation.* 2004;110(20):3221–8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000147233.10318.23.
- Ridker P.M., Rifai N., Pfeffer M., et al. Elevation of tumor necrosis factor- α and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation.* 2000;101(18):2149–53. DOI: 10.1161/01.cir.101.18.2149.
- Schumacher S.M., Naga Prasad S.V. Tumor Necrosis Factor- α in Heart Failure: An updated review. *Curr Cardiol Rep.* 2018;20 (11):117. DOI: 10.1007/s11886-018-1067-7.
- Zhu J.X., Liu M.Y., Kennedy R.H., et al. TNF- α -induced impairment of mitochondrial integrity and apoptosis mediated

- by caspase-8 in adult ventricular myocytes. *Cytokine*. 2006;34(1-2):96-105. DOI: 10.1016/j.cyto.2006.04.010.
31. Awad A.E., Kandam V., Chakrabarti S., et al. Tumor necrosis factor induces matrix metalloproteinases in cardiomyocytes and cardiofibroblasts differentially via superoxide production in a PI3K γ -dependent manner. *Am. J. Physiol. — Cell Physiol.* 2010;298(3):679-92. DOI: 10.1152/ajpcell.00351.2009.
32. Flesch M., Hoper A., Dell'Italia L., et al. Activation and functional significance of the renin-angiotensin system in mice with cardiac restricted overexpression of tumor necrosis factor. *Circulation*. 2003;108(5):598-604. DOI: 10.1161/01.CIR.0000081768.13378.BF.
33. Tromp J., Khan M.A., Klip U.T., et al. Biomarker profiles in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *J. Am. Heart Assoc.* 2017;6(4):e003989. DOI: 10.1161/JAHA.116.003989.
34. Senni M., D'Elia E., Emdin M., et al. Biomarkers of heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2017;243:79-108. DOI: 10.1007/164_2016_86.
35. Putko B.N., Wang Z., Lo J., et al. Circulating Levels of Tumor Necrosis Factor-Alpha Receptor 2 Are Increased in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Relative to Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Evidence for a Divergence in Pathophysiology. *PLoS One*. 2014;9(6):e99495. DOI: 10.1371/journal.pone.0099495.
36. Bozkurt B., Mann D.L., Deswal A. Biomarkers of inflammation in heart failure. *Heart Failure Reviews*. 2010;15(4):331-41. DOI: 10.1007/s10741-009-9140-3.
37. Ueland T., Gullestad L., Nymo S.H., et al. Inflammatory cytokines as biomarkers in heart failure. *Clin. Chim. Acta*. 2015;443:71-7. DOI: 10.1016/j.cca.2014.09.001.
38. Vaz Pérez A., Doehner W., Haehling S., et al. The relationship between tumor necrosis factor- α , brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2010;141(1):39-43. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.11.146.
39. Ren M., Li X., Hao L., Zhong J.. Role of tumor necrosis factor alpha in the pathogenesis of atrial fibrillation: A novel potential therapeutic target? *Ann. Med. Informa Healthcare*. 2015;47(4):316-24. DOI: 10.3109/07853890.2015.1042030.
40. Scott L., Li N., Dobrev D. Role of inflammatory signaling in atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.* 2019;287:195-200. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.10.020.
41. Bradham W.S., Bozkurt B., Gunasinghe H., et al. Tumor necrosis factor-alpha and myocardial remodeling in progression of heart failure: A current perspective. *Cardiovasc. Res.* 2002. 53 (4): 822-830. DOI: 10.1016/s0008-6363(01)00503-x.
42. Deng H., Xue Y.M., Zhan X.Z., et al. Role of tumor necrosis factor-alpha in the pathogenesis of atrial fibrillation. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124(13):1976-82. DOI: 10.3760/cma.j.isn.0366-6999.2011.13.010.
43. Bautista L.E., Vera L.M., Arenas I.A., et al. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF- α) and essential hypertension. *J. Hum. Hypertens*. 2005;19(2):149-54. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001785.
44. Satou R., Miyata K., Katsurada A., et al. Tumor necrosis factor- α suppresses angiotensinogen expression through formation of a p50/p50 homodimer in human renal proximal tubular cells. *Am. J. Physiol. — Cell Physiol.* 2010;299(4):750-9. DOI: 10.1152/ajpcell.00078.2010.
45. Zhang W., Li X.-J., Zeng X., et al. Activation of nuclear factor- κ B pathway is responsible for tumor necrosis factor- α -induced up-regulation of endothelin B2 receptor expression in vascular smooth muscle cells in vitro. *Toxicol. Lett.* 2012;209(2):107-12. DOI: 10.1016/j.toxlet.2011.12.005.
46. Jayaraj R.L., Azimullah S., Beiram R., et al. Neuroinflammation: Friend and foe for ischemic stroke. *J. Neuroinflammation*. 2019;16(1):142. DOI: 10.1186/s12974-019-1516-2.
47. Swaroop J.J., Rajarajeswari D., Naidu J.N. Association of TNF- α with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Indian J. Med. Res.* 2012;135(1):127-30. DOI: 10.4103/0971-5916.93435.
48. Akash M.S.H., Rehman K., Liaqat A. Tumor Necrosis Factor-Alpha: Role in Development of Insulin Resistance and Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *J. Cell. Biochem*. 2018;119(1):105-10. DOI: 10.1002/jcb.26174.
49. Zhang L., Wheatley C.M., Richards S.M., et al. TNF- α acutely inhibits vascular effects of physiological but not high insulin or contraction. *Am. J. Physiol. — Endocrinol. Metab.* 2003;285(3):E654-660. DOI: 10.1152/ajpendo.00119.2003.
50. Li G., Barrett E.J., Barrett M.O., et al. Tumor necrosis factor- α induces insulin resistance in endothelial cells via a p38 mitogen-activated protein kinase-dependent pathway. *Endocrinology*. 2007;148(7):3356-63. DOI: 10.1210/en.2006-1441.
51. Amdur R.L., Feldman H.I., Gupta J., et al. Inflammation and progression of CKD: The CRIC study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(9):1546-56. DOI: 10.2215/CJN.13121215.
52. Yu X., Yang Z., Yu M. Correlation of tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 with hypertensive renal damage. *Ren. Fail.* 2010;32:475-9. DOI: 10.3109/08860221003664280.
53. Carlsson A.C., Larsson T.E., Helmersson-Karlqist J., et al. Soluble TNF Receptors and Kidney Dysfunction in the Elderly. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(6):1313-20. DOI: 10.1681/ASN.2013080860.
54. Zhao B. TNF and Bone Remodeling. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2017;15(3):126-34. DOI: 10.1007/s11914-017-0358-z.
55. Reid M.B., Li Y.P. Tumor necrosis factor- α and muscle wasting: A cellular perspective. *Respir. Res.* 2001;2(5):269-72. DOI: 10.1186/rr67.
56. Michaud M., Balardy L., Moulis G., et al. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2013;14(12):877-82. DOI: 10.1016/j.jamda.2013.05.009.
57. Marzetti E., Calvani R., Cesari M., et al. Mitochondrial dysfunction and sarcopenia of aging: from signaling pathways to clinical trials. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2013;45(10):2288-301. DOI: 10.1016/j.biocel.2013.06.024.
58. MacCiò A., Madeddu C. Management of Anemia of inflammation in the elderly. *Anemia*. 2012; 2012:563251. DOI: 10.1155/2012/563251.
59. Davizon-Castillo P., McMahon D., Aguila S., et al. TNF- α -driven inflammation and mitochondrial dysfunction define the platelet hypereactivity of aging. *Blood*. 2019;134(9):727-40. DOI: 10.1182/blood.2019000200.
60. Lindbergh C.A., Casaletto K.B., Staffaroni A.M., et al. Systemic tumor necrosis factor- α trajectories relate to brain health in typically aging older adults. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2019;glz209. DOI: 10.1093/gerona/glz209.

**А.С. Дворников, А.А. Силин, Т.А. Гайдина*,
В.Н. Ларина, П.А. Скрипкина, Е.В. Кива**

Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ БОЛЕЗНИ 2019 ГОДА (COVID-19)

**A.S. Dvornikov, A.A. Silin, T.A. Gaydina *,
V.N. Larina, P.A. Skripkina, E.V. Kiva**

Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

The Dermatological Manifestations in the Coronavirus Infection COVID-19

Резюме

В статье обсуждается разнообразие кожных проявлений у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, характеристики которых аналогичны возникающим при обычных вирусных инфекциях, а частота встречаемости определяется сопутствующей патологией и особенностями медикаментозного лечения. Выделяют несколько групп кожных проявлений в зависимости от причины и механизма развития: ангииты кожи; папуло-сквамозные сыпи и розовый лишай; кореподобная сыпь и инфекционные эритемы; папуло-везикулезные высыпания; токсидермии; уртикарные высыпания и искусственные поражения. Многообразие клинической картины кожных проявлений коронавирусной инфекции требует глубокого анализа для правильной интерпретации и дифференциальной диагностики поражений кожного покрова при COVID-19 с другими инфекционными экзантемами и дерматозами.

Ключевые слова: *коронавирусная инфекция, COVID-19, кожные проявления, экзантема*

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 08.10.2020 г.

Принята к публикации 25.11.2020 г.

Для цитирования: Дворников А.С., Силин А.А., Гайдина Т.А. и др. КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ БОЛЕЗНИ 2019 ГОДА (COVID-19). Архив внутренней медицины. 2020; 10(6): 422-429. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-422-429

Abstract

The variety of dermatological manifestations in patients with the novel coronavirus infection COVID-19, the incidence of which depends on concomitant pathology and the characteristics of drug treatment, and their characteristics are similar to those that occur with conventional viral infections is discussed. At the present time it is proposed to distinguish several groups depending on the cause and mechanism of development: angitis of the skin; papulo-squamous rash and pink lichen; measles rash and infectious erythema; papulo-vesicular rash; toxidermia; urticarial eruptions and artificial lesions. The variety of the clinical picture of the skin manifestations of coronavirus infection requires in-depth analysis in order to interpret correctly the skin lesions and other infectious exanthema and dermatoses in patients with COVID-19.

Key words: *coronavirus infection, COVID-19, dermatological manifestations, rash*

Conflict of interests

The authors declare that this study, its theme, subject and content do not affect competing interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

*Контакты: Татьяна Анатольевна Гайдина, e-mail: doc429@yandex.ru

*Contacts: Tatiana A. Gaydina, e-mail: doc429@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8485-3294>

Article received on 08.10.2020

Accepted for publication on 25.11.2020

For citation: Dvornikov A.S., Silin A.A., Gaydina T.A. et al. The Dermatological Manifestations in the Coronavirus Infection COVID-19. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(6): 422-429. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-422-429

Коронавирусная болезнь 2019 года («Coronavirus disease 2019», COVID-19), вызываемая SARS-CoV-2 (коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2) в течение короткого промежутка времени быстро распространилась в большинстве стран мира и привела к пандемии [1].

Вероятный (клинически подтвержденный) случай COVID-19 включает в себя клинические проявления острой респираторной инфекции, среди которых: повышение температуры тела более 37,5°C и один или более признаков (кашель, одышка, ощущение заложенности в грудной клетке, боль в горле, признаки заложенности носа или ринит, нарушение или потеря обоняния, вкуса (дисгевзия), конъюнктивит, общая слабость и миалгия, головная боль) при наличии хотя бы одного из эпидемиологических признаков: 1) возвращение из зарубежной поездки за 14 дней до появления симптомов; 2) наличие тесных контактов за последние 14 дней с человеком, который находится под наблюдением по COVID-19 и заболел впоследствии; 3) наличие тесных контактов за последние 14 дней с человеком, у которого лабораторно подтвержден диагноз COVID-19; 4) наличие профессиональных контактов с лицами, у которых выявлен подозрительный или подтвержденный случай заболевания COVID-19 [2].

Передача коронавируса осуществляется воздушно-капельным путем при контакте с инфицированными людьми, при кашле, чихании и разговоре, а также через капли на поверхности, например, на постельном белье, поверхностях сантехники [3].

В настоящее время имеется достаточно научных работ, описывающих кожные проявления, ассоциируемые с COVID-19. Предложены алгоритмы диагностики дерматологических симптомов [4-6].

Многообразие клинической картины кожных проявлений коронавирусной инфекции требует глубокого анализа с целью правильной интерпретации и дифференциальной диагностики поражений кожного покрова при COVID-19 и других инфекционных экзантем, и дерматозов. Своевременная идентификация кожных проявлений у пациентов с симптомами острых респираторных заболеваний может значительно облегчить диагностический поиск [7].

Дерматологические симптомы при COVID-19

Дерматологические симптомы у пациентов с COVID-19 весьма разнообразны, частота встречаемости зависит от возраста, сопутствующей патологии и особенностей медикаментозного лечения пациентов.

Recalcati S. (2020) наблюдал кожные проявления у 18 (20,4%) из 88 госпитализированных пациентов на севере Италии. Автор работы акцентирует внимание на том факте, что из исследования предварительно были исключены 60 (40,5%) из 148 пациентов с положительным тестом на новую коронавирусную инфекцию, которые уже принимали лекарственные препараты в течение предшествующих 15 дней [8]. С появлением первых клинических симптомов COVID-19 экзантема появилась у 8 (44%) из 18 пациентов, у остальных — после выписки из стационара. Кожные проявления имели, в основном, характер эритематозной сыпи (у 14 пациентов), у 3 пациентов — в виде распространенной крапивницы и везикул, сходных с проявлениями ветряной оспы. В целом кожные проявления чаще всего располагались на туловище и сопровождались небольшим зудом, исчезали в течение нескольких дней и не коррелировали с тяжестью заболевания. Авторами было высказано предположение, что вышеуказанные симптомы аналогичны тем, которые возникают при обычных вирусных инфекциях.

Marzona A.V., et al. (2020) описали сыпь, аналогичную таковой при ветряной оспе, у 12 (54,6%) из 22 пациентов с COVID-19. У всех семи пациентов, которым была выполнена биопсия кожи, гистологические данные соответствовали вирусной инфекции [9].

Другие итальянские авторы предположили, что экзантема, аналогичная ветряной оспе, является редким, но специфическим проявлением кожных симптомов, связанных с подтвержденной ПЦР коронавирусной инфекцией. Авторы описали высыпания, появляющиеся через 3 дня после начала клинической специфической симптоматики COVID-19, рассеянные по туловищу, небольшие по размеру, не сопровождающиеся зудом или появлением зуда, которые исчезали без образования рубцов через 8 дней [10].

У пациентов с COVID-19 также описаны петехиальные и ретикулярные высыпания: практически бессимптомные, случайно обнаруживаемые элементы на слизистой оболочке щек, дёсен, в преддверии полости рта, на слизистой губ. Высыпания в виде пятен опалового цвета и мелких, немного возвышающихся папул, на поверхности которых видна поперечная исчерченность (*сетка Уикхема*). Высыпания, похожие на ливедо, группируются в виде ветки дерева или листа папоротника, располагающихся на фоне гиперемии слизистой [7, 9, 11].

Акроишемия: цианоз пальцев рук и ног, кожные пузыри и сухая гангрена были описаны у ряда пациентов из китайского г. Ухань с тяжёлым течением COVID-19 [12].

Ряд авторов сообщал о развитии на фоне коронавирусной инфекции признаков, напоминающих обморожение («COVIDtoes») [13].

Предварительные данные систематического мета-анализа, основанного на публикациях поисковых баз PubMed/MEDLINE и medRxiv с использованием ключевых слов «COVID-19», «2019-nCoV» и «коронавирус», опубликованных за период с 31 декабря 2019 по 3 мая 2020 гг., свидетельствуют о следующем: 46 статей в общей сложности с участием 998 пациентов из 9 стран мира соответствовали заявленным в данных работах критериям включения (подтвержденная новая коронавирусная инфекция COVID-19, появление кожных симптомов через несколько дней после первых симптомов COVID-19). В меньшей части статей (9 статей) содержалась информация о наличии кожных проявлений COVID-19 более чем у 5 пациентов в выборке. Наиболее частыми находками на коже были образования, похожие на обморожение (n=402, 40,2%), пятнисто-папулезные поражения (n=227, 22,7%), крапивница (n=89, 8,9%), везикулярные элементы (n=64, 6,4%), ливедоидные

и некротические поражения (n=28, 2,8%) и другие кожные неописанные элементы и повреждения кожного покрова (n=192, 19,8%). Боль и жжение были зарегистрированы, как минимум, в 85 (8,5%) случаях, зуд — у 256 (25,6%) пациентов. Распространенность кожных проявлений COVID-19 варьировала от 0,19% до 20,45% [14].

Кожные проявления коронавирусной инфекции представлены на рис. 1 [15].

На сегодняшний день в России, как и в других странах накоплены данные о встречаемости и особенностях кожных проявлений COVID-19, в связи с чем предложено их разделение на несколько групп в зависимости от причины и механизма развития [2]:

- ангииты кожи;
- папуло-сквамозные сыпи и розовый лишай;
- кореподобная сыпь и инфекционные эритемы;
- папуло-везикулезные высыпания;
- уртикарные высыпания и искусственные поражения;
- токсидермии.

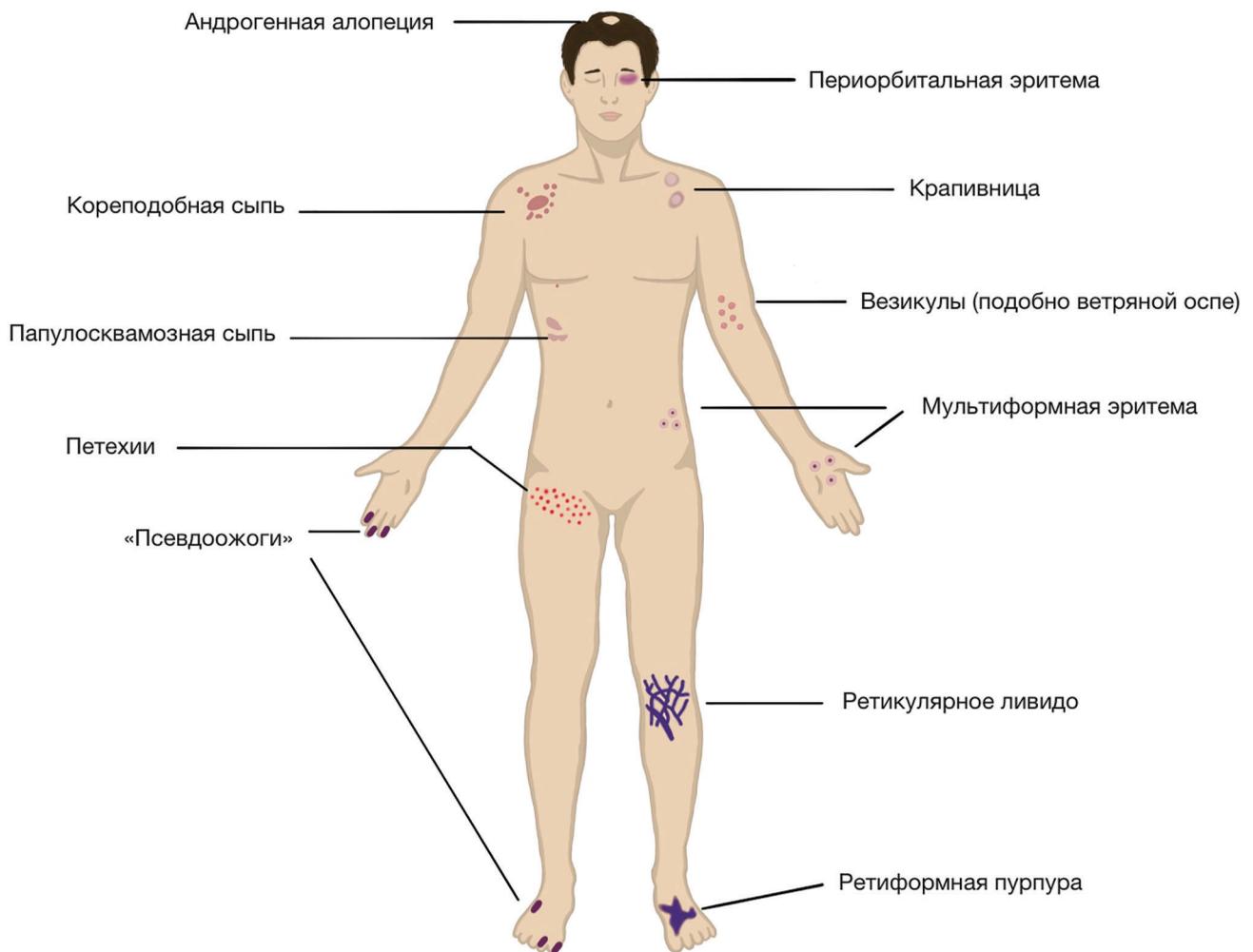


Рисунок 1. Кожные проявления коронавирусной инфекции (адаптировано из Vesely M.D., Perkins S.H., 2020) [15].
Figure 1. Cutaneous manifestations of coronavirus disease (COVID-19)

Ангииты кожи

Ангииты кожи, в большинстве случаев имеют инфекционно-аллергический генез, и представлены обычно в виде острой узловой эритемы на фоне острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). При коронавирусной инфекции также наблюдается вовлечение в патологический процесс мелких сосудов кожи за счёт осаждения циркулирующих иммунных комплексов в виде депозитов с вирусными антигенами. Наличие эндотелиальной дисфункции, особенно у лиц старшего возраста и с заболеваниями сердечно-сосудистой системы атеросклеротического генеза, может усугублять процесс отложения депозитов, поскольку гладкомышечные клетки средней оболочки сосудистой стенки способны продуцировать интерлейкин-6, ключевой цитокин воспаления и синдрома цитокинового шторма [16]. К тому же, сопутствующая гипоксия на фоне тяжёлого течения заболевания может способствовать развитию дистальной формы ангиита — появлению сыпи на дистальных фалангах, дистальных участках (уши, кончик носа, пальцы) — так называемое акральное расположение сыпи или акродерматит. Как правило, такая локализация сыпи характеризуется доброкачественным течением и быстрым обратным развитием (в течение 2–3-х недель).

Связанные с инфекцией кожные тромботические и ишемические поражения могут являться следствием прямой сосудистой инвазии инфекционного агента, окклюзии сосудов или диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

Casas Galvan C. et al. (2020) идентифицировали асимметричную дистальную эритему и отек с везикулами или пустулами, которые были описаны по типу «псевдообморожения», у 71 (19%) из 375 пациентов с COVID-19 [17].

Mazzotta F., Troccoli T. (2020) описали эритематозные очаги пурпурного цвета на пальцах ног 13-летнего мальчика с COVID-19 с исчезновением в течение короткого периода времени. Авторы предположили, что подобные кожные поражения могут быть вызваны акроишемией из-за повреждений эндотелия и микротромбоза, вызванных вирусной инвазией [18].

Kolivas A. et al. (2020) представили собственное наблюдение «псевдообморожения», вызванного инфекцией COVID-19, у пациента с псориазом [19]. Данные кожные проявления (пурпура, сетчатое ливедо и тромботически-ишемические очаги) подтверждают предположение, что гиперкоагуляция вносит существенный вклад в высокий уровень летальности при инфекции COVID-19.

Папуло-сквамозные, пятнисто-папулезные сыпи и розовый лишай

Dursun R. и Temiz S.A. (2020) в период пандемии COVID-19 описывают нарастание количества случаев папуло-сквамозной или кольцевидно-эритематозной сыпи, представленной папулами и бляш-

ками небольшого размера, локализованными на коже в области плеч, верхней части груди и спины, реже — на коже лица, волосистой части головы. Сыпь имеет тенденцию к слиянию и характеризуется отсутствием «материнской бляшки». Как правило, высыпания разрешаются без рубцов, образуя очаги гипопигментации с телеангиэктазиями или, в отдельных случаях, поверхностную рубцовую атрофию [20]. Авторы не исключают вклад реактивации вируса герпеса человека 6-типа [Human Herpes Virus 6 (HHV-6)], и акцентируют внимание к двум заболеваниям, в этиопатогенез которых вовлечён HHV-6: болезнь Кавасаки и розовый лишай.

Многие инфекционные заболевания (инфекционный мононуклеоз, корь, скарлатина, герпес, гепатиты В и С, инфекции, вызванные вирусами Зика, Эбола и ВИЧ) могут сопровождаться пятнисто-папулезными высыпаниями [21]. Casas Galvan C. et al. (2020) сообщили, что у 18 (47%) из 375 пациентов с диагностированной инфекцией COVID-19 наблюдалась пятнисто-папулезная сыпь. У части пациентов наблюдались признаки периваскулярного воспаления, у некоторых — сыпь имела вид розового лишая. Авторы сообщили, что в нескольких случаях наблюдались инфильтрирующие папулезные поражения, напоминающие многоморфную эритему [17]. Recalcati S. et al. (2020) выявили пятнисто-папулезные высыпания у 14 (77,8%) из 18 пациентов с COVID-19, в то время как Hedou M. и соавт. (2020) сообщили об аналогичных высыпаниях у двух пациентов [8, 22].

Jones V.G. и соавт. (2020) сообщили о случае болезни Кавасаки у шестимесячной пациентки с положительной реакцией на COVID-19. Клиника с лихорадкой, конъюнктивитом, выступающим сосочком языка, сухостью и трещинами губ, полиморфной пятнисто-папулезной сыпью и отеком конечностей соответствовала критериям болезни Кавасаки [23].

Кореподобная сыпь и инфекционные эритемы имеют сходство с высыпаниями при кори и других инфекциях, что свидетельствует об общих патогенетических механизмах вирусных экзантем. Возбудитель, обладая тропностью к эпителию кожного покрова и лимфатической ткани, оседает на эпителии кожи и в лимфатических узлах, а вирусемия обычно завершается появлением экзантемы [24].

Папуло-везикулезные высыпания

Кожная сыпь может выступать в качестве проявления ряда бактериальных (стафилококковые инфекции кожи, гонококковая бактериемия) и вирусных инфекций (энтеровирусные инфекции, простой герпес, опоясывающий лишай, ветряная оспа, ВИЧ, парвовирус В19). При этом могут наблюдаться везикуло-буллезные и папуло-везикулярные высыпания, которые могут быть локализованными или распространенными. Папуло-везикулезные

высыпания у пациентов на фоне субфебрилитета с многодневным повышенным потоотделением при COVID-19 характеризуются обширным поражением кожного покрова. Простой герпес и опоясывающий лишай обычно проявляются ограниченными поражениями, при ветряной оспе, как правило, наблюдается более распространенная папуло-везикулярная сыпь [21].

Casas Galvan C. et al. (2020) описали небольшие морфные везикулы, расположенные на туловище у 34 (9%) из 375 пациентов с COVID-19, включенных в исследование. Авторы сообщили, что выявленные везикулярные высыпания не похожи на полиморфные везикулы ветряной оспы [17]. С другой стороны, Hedou M. et al. (2020) описали проявления орального герпеса у интубированного пациента, а Tammaro A. et al. (2020) сообщили о связанных с герпесом везикулярных поражениях, локализовавшихся на туловище у трех пациентов [22, 25].

Уртикарные высыпания

Уртикарные высыпания могут быть предвестником начала COVID-19 или появляются с первыми симптомами заболевания. Кроме того, крапивница развивается при лекарственной непереносимости и может рассматриваться вариантом токсидермии. Акральное расположение волдырей при COVID-19 рассматривают как специфический симптом.

В одном из наиболее крупных исследований, посвященном оценке кожных проявлений COVID-19, Casas Galvan C. et al. (2020) сообщили, что у 71 (19%) из 375 пациентов наблюдалась крапивница, преимущественно на туловище, у нескольких больных высыпания локализовались на ладонях [17]. Recalcati S. et al. (2020) показали, что у 18 (20,4%) из 88 пациентов с COVID-19 наблюдались кожные изменения, а у трех из них была отмечена крапивница. Кожные высыпания локализовались преимущественно на туловище, при этом выраженность крапивницы не была связана с тяжестью заболевания [8]. Hedou M. et al. (2020) наблюдали крапивницу у 2 (1,9%) из 103 пациентов с COVID-19. У одного из этих пациентов сыпь возникла на продромальной стадии инфекции [22].

Henry D. et al. (2020) выявили крапивницу у 27-летней пациентки с положительным результатом теста на COVID-19 и без лихорадки, у которой сыпь локализовались на лице и конечностях [11]. В отличие от этого van Damme C. et al. (2020) сообщили о двух пациентах с распространенными по всему туловищу уртикарными высыпаниями на фоне лихорадки, эти проявления явились фактически начальными симптомами COVID-19 [26].

Таким образом, очевидно, что крапивница может являться достаточно частым кожным проявлением вирусной инфекции. В связи с этим в период пандемии следует тщательно обследовать пациентов с крапивницей на предмет выявления инфекции COVID-19.

Другие причины дерматологических симптомов во время пандемии COVID-19

Изменение образа жизни человека, в том числе продолжительный контакт со средствами индивидуальной защиты и чрезмерное соблюдение правил личной гигиены, также могут вызвать кожные проявления, например, вследствие травмирования кожи за счет давления средств защиты на кожу. Следствием этого может быть развитие контактного дерматита или крапивницы [27-29]. Нередко наблюдаются обострения существующих кожных заболеваний, таких как себорейный дерматит, атопический дерматит и акне.

Артифициальные поражения (трофические изменения тканей лица) обусловлены длительным нахождением пациентов в проп-позиции с целью улучшения вентиляции лёгких.

У медицинских работников нередко отмечаются кожные поражения в области переносицы, рук, щек и лба. Частое использование средств гигиены для рук связано с более высокой заболеваемостью дерматитом кистей рук. Сообщают о повышенном риске развития синдрома Гольдмана-Фокса — «зеленых ногтей», инфицированных псевдомонадой, у медицинских работников с возможностью передачи псевдомонад другим больным [29].

Противомаларийные препараты, в частности хлорохин и гидроксихлорохин, могут усилить выраженность проявлений ранее диагностированного псориаза, либо вызвать другие кожные реакции (ониходистрофии, изменение цвета волос и кожи, фотосенсибилизация, дерматит) [30].

Важнейшей проблемой является ведение пациентов с COVID-19, у которых в анамнезе имеются аутоиммунные и хронические воспалительные заболевания (особенно пациентов с псориазом, атопическим дерматитом, заболеваниями соединительной ткани и гнойным гидраденитом), получающих лечение биологическими препаратами или иммунодепрессантами [31].

Опубликованы рекомендации Европейской рабочей группы по дерматологии, в которых предлагается продолжать проводимое иммуномодулирующее лечение пациентам с COVID-19, включая иммуносупрессивную терапию, поскольку обострение основных заболеваний у таких пациентов может негативно влиять на состояние иммунной системы [32]. Авторы рекомендаций считают, что ряд обычных системных иммуномодулирующих лекарственных средств, таких как циклоспорин, могут оказывать влияние на механизмы противовирусного иммунитета, предупреждая при этом, что в настоящее время неизвестно, как SARS-CoV-2 влияет на течение атопического дерматита, особенно у больных, которым проводится иммуномодулирующая терапия.

Следует также учитывать вероятность развития сопутствующих инфекций в ОИТ, в частности, присоединение инфекции *Candida auris* [33]. Как и SARS-CoV-2, *Candida auris* может сохранять жиз-

неспособность на поверхностях из пластика, нержавеющей стали, меди и картона [34].

Токсидермии

Ежегодно у многих людей в мире регистрируются нежелательные кожные реакции в ответ на прием лекарственных препаратов. Медикаментозные токсидермии являются не только наиболее распространенными, но и трудно диагностируемыми нежелательными кожными реакциями, особенно на ранних стадиях.

Токсидермия — острое воспалительное заболевание кожного покрова и/или слизистых оболочек, развивающееся под действием гематогенного распространения аллергена, поступившего в организм пероральным, ингаляторным, внутривенным, подкожным, внутримышечным или интравагинальным путями [35].

Разработка и активное внедрение в практику новых лекарственных препаратов, бесконтрольное самолечение пациентов, повторные курсы одними и теми же лекарственными средствами, что наблюдается в настоящее время в связи с пандемией COVID-19, способствуют росту медикаментозных токсидермий. Дифференциальная диагностика кожных проявлений при коронавирусной инфекции с токсидермиями у пациентов старческого возраста требует тщательного анализа [36]. В связи с этим необходимо акцентировать внимание врачей на необходимости учёта возможного развития нежелательных кожных реакций в разных клинических проявлениях в любой период времени после приема лекарственного препарата или в случае назначений нескольких лекарственных средств одновременно. При назначении лекарственной терапии врачу следует принимать во внимание факторы риска развития нежелательных кожных реакций, включая пожилой возраст, множественную сопутствующую патологию и полипрагмазию, с целью оценки соотношения польза/риск от принимаемых ранее и назначенных в настоящее время лекарственных препаратов.

Микст-инфекции у пациентов с COVID-19 и экзантемами

Библиографический поиск информации по ключевым словам «mixed infection», «Covid-19», «exanthema» в англоязычной базе данных медицинских публикаций «PubMed» позволил получить информацию об одном клиническом наблюдении авторов из Франции и Великобритании [37].

Представлено клиническое наблюдение пациентки 18 лет, имевшей подтвержденные случаи лихорадки Денге (позитивный лабораторный результат на наличие Антигена NS1 вируса) и COVID-19 (ПЦР — ген E, ген RdRP, ген N положительные). Наряду с интоксикационными и респираторными симпто-

мами, шейной лимфаденопатией, присутствовала розеолезная макуло-папулезная экзантема в области туловища, конечностей и лица, которая быстро превратилась в скарлатинообразную сыпь. Участки здоровой кожи отсутствовали, но наблюдалась сыпь, описанная как «белые острова в красном море». Поражения слизистой оболочки, кистей и стоп не выявлено. Зуд прекратился к 10-му дню от начала заболевания, царапин не было.

Клинические симптомы лихорадки Денге и COVID-19 имеют много общих черт, что вызывает сложности их диагностики. У описанной пациентки присутствовали длительная лихорадка, гиперемия лица, эритема кожи, генерализованное акне, миалгия, артралгия, ретро-орбитальная боль, фотофобия, скарлатиноподобная экзантема и головная боль. Некоторые из перечисленных симптомов аналогичны симптомам при COVID-19. Как при лихорадке Денге, так и при COVID-19, сообщается о тромбоцитопении и повышенном уровне ферментов печени. Иммуноопосредованное повреждение или прямая цитотоксичность из-за активной репликации вируса в гепатоцитах могут быть связаны с повреждением печени как при лихорадке Денге, так и при COVID-19. Клиническая картина может быть обусловлена и гипоксическим гепатитом из-за аноксии или лекарственного поражения печени (например, парацетамол, противовирусные средства и т. д.) [38]. По поводу кожной сыпи авторы более склонны к версии её происхождения именно вследствие лихорадки Денге, поскольку характер сыпи по типу «белые острова в красном море» специфичен для этого заболевания.

Анализируя доступные источники литературы, работ, посвящённых изучению взаимосвязи экзантем и увеличению уровня иммуноглобулина E в сыворотке крови у пациентов с COVID-19, найдено не было. Лишь в исследовании С. Lucas et al. (2020), в которой анализировался иммунный статус 113 пациентов со средним и тяжёлым течением COVID-19, было показано, что тяжелая форма COVID-19 сопровождалась увеличением интерлейкинов 5, 13, иммуноглобулина E и эозинофилов. Информации о наличии экзантем у этих пациентов представлено не было [39].

При COVID-19 в патологический процесс вовлекается не только респираторный, но и желудочно-кишечный тракт, который также может быть «входными воротами» для инфекции [40]. Высокая экспрессия рецепторов ангиотензин-превращающего фермента-2 при COVID-19 отмечена не только в альвеоцитах II типа, но и в эндотелиальных клетках артерий и вен, гладкой мускулатуре артериальной стенки, иммунных клетках, железистых эпителиальных клетках желудка, двенадцатиперстной кишки и прямой кишки, что может приводить к манифестации симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта [41].

Приведённые данные свидетельствуют о многофакторности COVID-19, включающей особенности

врожденного иммунного ответа и состояние гиперкоагуляции, повреждение легочной ткани, нервной и сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, синдром активации моноцитов/макрофагов, кульминацией которого является повышенная секреция цитокинов, приводящих к обострению течения заболевания и летальности. Эти системные проявления могут обуславливать поражения кожи, которые имеют полиморфную манифестацию и требуют дальнейшего изучения.

Заключение

Анализ доступных на сегодняшний день литературных данных демонстрирует ограниченное количество исследований об ассоциации различных кожных поражений как с COVID-19, так и с вирусными инфекциями в целом. Тем не менее, своевременное выявление и точная диагностика кожных проявлений при COVID-19 может сыграть ключевую роль в ранней диагностике и лечении заболевания. Американская академия дерматологии (American Academy of Dermatology), одна из крупнейших организаций дерматологов в мире, недавно запустила столь необходимый регистр пациентов с COVID-19 для отслеживания кожных проявлений. Тщательная документация и надежная отчетность о кожных поражениях, связанных с COVID-19, необходимы для улучшения понимания эпидемиологии и механизмов проявления болезни. Своевременная диагностика кожных проявлений, сопутствующих заболеваний и усовершенствование методов лечения повысит уровень оказания качественной медицинской помощи.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

А.С. Дворников (Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0002-0429-3117>): сбор, анализ и интерпретация данных

А.А. Силин (Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0003-0312-4853>): анализ литературы, сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка черновика рукописи

Т.А. Гайдина (Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0001-8485-3294>): концепция исследования, подготовка черновика рукописи

В.Н. Ларина (Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0001-7825-5597>): статистическая обработка данных, подготовка черновика рукописи

П.А. Скрипкина (Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0001-9953-1095>): анализ литературы

Е.В. Кива (Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0001-8297-0454>): анализ литературы

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

A.S. Dvornikov (Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0002-0429-3117>): data mining, analysis and interpretation

A.A. Silin (Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0003-0312-4853>): literature analysis, data mining, analysis and interpretation, preparation of a draft of the manuscript

T.A. Gaydina (Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0001-8485-3294>): the concept of the research, preparation of a draft of the manuscript

V.N. Larina (Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0001-7825-5597>): statistical data processing, preparation of a draft of the manuscript

P.A. Skripkina (Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0001-9953-1095>): literature analysis

E.V. Kiva (Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0001-8297-0454>): literature analysis

Список литературы / References:

- World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report — 95. 2020. [Electronic resource]. URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200424-sitrep-95-covid-19.pdf?sfvrsn=e8065831_4. (date of the application: 07 Nov 2020)
- Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Версия 8.1 (01.10.2020)) [Электронный ресурс]. URL: https://www.rosminzdrav.ru/ministry/med_covid19. (дата обращения: 07 ноября 2020). Temporary methodical recommendations prevention, diagnostics and treatment of a new coronavirus infections (COVID-19) of the Ministry of health of the Russian Federation (version 8.1 (01.10.2020)) [Electronic resource]. URL: https://www.rosminzdrav.ru/ministry/med_covid19. (date of the application: 07 Nov 2020) [In Russian].
- Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382:1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
- Potekaev N.N., Zhukova O.V., Protsenko D.N. et al. Clinical characteristics of dermatologic manifestations of COVID-19 infection: case series of 15 patients, review of literature, and proposed etiological classification. *Int J Dermatol.* 2020; 59(8):1000-1009. doi:10.1111/ijd.15030.
- Ortega-Quijano D., Jimenez-Cauhe J., Selda-Enriquez G. et al. Algorithm for the classification of COVID-19 rashes. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 83(2):e103-e104. doi:10.1016/j.jaad.2020.05.034.
- De Giorgi V., Recalcati S., Jia Z. et al. Cutaneous manifestations related to coronavirus disease 2019 (COVID-19): A prospective study from China and Italy. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 83(2):674-675. doi: 10.1016/j.jaad.2020.05.073.
- Su C.J., Lee C.H. Viral exanthem in COVID-19, a clinical enigma with biological significance. *J Am Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34(6):e251-e252. doi: 10.1111/jdv.16469.
- Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34(5): e212-e213. doi: 10.1111/jdv.16387.
- Marzano A.V., Genovese G., Fabbrocini G. et al. Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: multicenter case series of 22 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 83(1):280-285. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.044.
- Joob B., Wiwanitkit V. Hemorrhagic problem among the patients with COVID-19: clinical summary of 41 Thai infected patients. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020; 26: 1076029620918308. doi:10.1177/1076029620918308.

11. Henry D., Ackerman M., Sancelme E. et al. Urticarial eruption in COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34(6):e244-e245. doi: 10.1111/jdv.16472.
12. Zhang Y., Cao W., Xiao M. et al. Clinical and coagulation characteristics in 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia. *ZhonghuaXue YeXueZaZhi.* 2020; 41(4): 302-307. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.008.
13. Kanitakis J., Lesort C., Danset M. et al. Childblain-like acral lesions during the COVID-19 pandemic ("COVID toes"): Histologic, immunofluorescence and immunohistochemical study of 17 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 83(3):870-875. doi: 10.1016/j.jaad.2020.05.145.
14. Jia J.L., Kamceva M., Rao S.A. et al. Cutaneous manifestations of COVID-19: A preliminary review. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 83(2):687-690. doi:10.1016/j.jaad.2020.05.059.
15. Vesely M.D., Perkins S.H. Caution in the time of rashes and COVID-19. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 83(4): e321-e322. doi: 10.1016/j.jaad.2020.07.026.
16. Roncati L., Ligabue G., Fabbiani L. et al. Type 3 hypersensitivity in COVID-19 vasculitis. *Clin Immunol.* 2020; 217: 108487. doi:10.1016/j.clim.2020.108487.
17. Galvan Casas C., Catala A., Carretero Hernandez G. et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br. J. Dermatol.* 2020; 183(1):71-77. doi: 10.1111/bjd.19163.
18. Mazzotta F, Troccoli T. Acute acro-ischemia in the child at the time of COVID-19. *Eur. J. Ped. Dermatol.* 2020; 30(2): 71-74. doi: 10.26326/2281-9649.30.2.2102.
19. Kolivras A., Dehavay F., Delplace D., et al. Coronavirus (COVID-19) infection-induced chilblains: a case report with histopathological findings. *JAAD Case Reports.* 2020; 6(6): 489-492. doi: 10.1016/j.jdcr.2020.04.011.
20. Dursun R, Temiz SA. The clinics of HHV-6 infection in COVID-19 pandemic: Pityriasisrosea and Kawasaki. *Dermatol Ther.* 2020; e13730. doi:10.1111/dth.13730.
21. Kang J.H. Febrile illness with skin rashes. *Infect Chemother.* 2015; 47(3): 155-166. doi:10.3947/ic.2015.47.3.155.
22. Hedou M., Carsuzaa F., Chary E. et al. Comment on "Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective" by Recalcati S. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34(7): e299-e300. doi: 10.1111/jdv.16519.
23. Jones V.G., Mills M., Suarez D. et al. COVID-19 and Kawasaki disease: novel virus and novel case. *Hosp Pediatr.* 2020; 10(5): 537-540. doi: 10.1542/hpeds.2020-0123.
24. Лучшева В.И., Жарова С.Н., Никифорова В.В. Атлас инфекционных болезней. Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». 2014; 224 с. Luchsheva V.I., Zharova S.N., Nikiforova V.V. Atlas of infectious diseases. Izdatelskaya gruppya «GEOTAR-Media». 2014; 224 p. [in Russian].
25. Tammara A., Adebajo G.A.R., Parisella F.R. et al. Cutaneous manifestations in COVID-19: the experiences of Barcelona and Rome. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34(7): e306-e307. doi: 10.1111/jdv.16530.
26. Van Damme C., Berlingin E., Saussez S. et al. Acute urticaria with pyrexia as the first manifestations of a COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34(7): e300-e301. doi: 10.1111/jdv.16523.
27. Joob B., Wiwanitkit V. COVID-19 in medical personnel: observation from Thailand. *J Hosp Infect.* 2020; 104(4): 453. doi: 10.1016/j.jhin.2020.02.016.
28. Elston D.M. Occupational skin disease among health care workers during the coronavirus (COVID-19) epidemic. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 82(5): 1085-1086. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.012.
29. Schwartz R.A., Reynoso-Vasquez V., Kapila R. Chloronychia: the Goldman-fox syndrome: implications for patients and health care workers. *Indian J Dermatol.* 2020; 65(1): 1-4. doi: 10.4103/ijid.IJD_277_19.
30. Soria A., Barbaud A., Assier H. et al. Cutaneous adverse drug reactions with antimalarials and allergological skin tests. *Dermatology.* 2015; 231(4): 353-359. doi: 10.1159/000438787.
31. Wang C., Rademaker M., Baker C. et al. COVID-19 and the use of immunomodulatory and biologic agents for severe cutaneous disease: an Australia/New Zealand consensus statement. *Australas J Dermatol.* 2020; 61(3): 210-216. doi: 10.1111/ajd.13313.
32. Wollenberg A., Flohr C., Simon D. et al. European task force on atopic dermatitis statement on severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-Cov-2)-infection and atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34(6): e241-e242. doi: 10.1111/jdv.16411.
33. Schwartz R.A., Kapila R. Cutaneous manifestations of a 21st century worldwide fungal epidemic possibly complicating the COVID-19 pandemic to jointly menace mankind. *Dermatol Ther.* 2020; 33(4): e13481. doi: 10.1111/dth.13481.
34. Van Doremalen N., Bushmaker T., Morris D.H. et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020; 382(16): 1564-1567. doi: 10.1056/NEJMc2004973.
35. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Клинические рекомендации МЗ РФ «Токсидермия». 2016; 26с. Russian society of dermatovenerologists and cosmetologists Clinical guidelines the Ministry of health of the Russian Federation "Toxicoderma". 2016; 26p. [in Russian].
36. Таирова Р.Т., Гайдина Т.А., Дворников А.С. и др. Сложности дифференциальной диагностики кожных проявлений при коронавирусной инфекции. *Вестник РГМУ.* 2020; 5: 72-78. doi: 10.24075/vrgmu.2020.062.
37. Tairova R.T., Gaydina T.A., Dvornikov A.S. et al. Difficulties in differential diagnosis of skin manifestations in coronavirus infection. *Vestnik RGMU.* 2020; 5: 72-78. doi: 10.24075/vrgmu.2020.062. [in Russian].
37. Verduyn M., Allou N., Gazaille V. et al. Co-infection of dengue and COVID-19: A case report. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020; 14(8): e0008476. doi: 10.1371/journal.pntd.0008476.
38. Sun J., Aghemo A., Forner A. et al. COVID-19 and liver disease. *Liver Int.* 2020; 40(6): 1278-1281. doi: 10.1111/liv.14470.
39. Lucas C., Wong P., Klein J. et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature.* 2020; 584(7821): 463-469. doi: 10.1038/s41586-020-2588-y.
40. Gu J., Han, B., Wang J. COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology.* 2020; 158(6): 1518-1519. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.054.
41. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Зольникова О.Ю. др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020; 30(3): 7-13. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-7.
41. Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Zolnikova O.Yu. et al. New Coronavirus Infection (COVID-19) and Digestive System. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020; 30(3): 7-13. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-7. [in Russian].

**Е.В. Резник*^{1,2}, Т.Л. Нгуен¹, Е.А. Степанова²,
Д.В. Устюжанин³, И.Г. Никитин^{1,4}**

¹ — ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, Россия

² — ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ, Москва, Россия

³ — ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ, Москва, Россия

⁴ — ФГАУ «Лечебно-Реабилитационный Центр» МЗ РФ, Москва, Россия

АМИЛОИДОЗ СЕРДЦА: ВЗГЛЯД ТЕРАПЕВТА И КАРДИОЛОГА

**E.V. Reznik*^{1,2}, T.L. Nguyen¹, E.A. Stepanova²,
D.V. Ustyuzhanin³, I.G. Nikitin^{1,4}**

¹ — Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

² — «City Clinical Hospital n.a. V.M. Buyanov» of Healthcare Department of Moscow, Moscow, Russia

³ — National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

⁴ — Federal State Autonomous Institution Treatment and Rehabilitation Center of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Cardiac Amyloidosis: Internist and Cardiologist Insight

Резюме

Амилоидоз сердца (амилоидная кардиомиопатия) — поражение сердца, обусловленное внеклеточным отложением амилоида. В ряде случаев может быть локальное поражение структур сердца, например, предсердий, чаще поражение сердца является частью системной (генерализованной) патологии. В зависимости от белка-предшественника амилоида выделяют 36 типов амилоидоза, среди которых — наследственные и приобретенные формы. Амилоидоз сердца необходимо диагностировать как при выявлении амилоидной инфильтрации при эндомикардиальной биопсии, так и при утолщении стенки левого желудочка >12 мм в отсутствии артериальной гипертензии или других причин для развития гипертрофии левого желудочка при выявлении амилоида внесердечной локализации. Сердце чаще всего поражается при AL-, ATTR-, AA-, AANF-типах амилоидоза. Скрининговое обследование на амилоидоз необходимо при хронической сердечной недостаточности неясной этиологии (особенно с сохраненной фракцией выброса левого желудочка), рефрактерной к терапии, в сочетании с протеинурией и хронической болезнью почек 4-5 стадии; идиопатической фибрилляции предсердий и нарушениях проводимости, утолщении стенки левого желудочка неясной этиологии, наличии низкого вольтажа зубцов при электрокардиографии, необъяснимой артериальной гипотензии и легочной гипертензии. Скрининг на амилоидоз должен включать как неинвазивные методы, в т.ч. электрофорез и иммунофиксацию белков крови и мочи, исследование на свободные легкие цепи иммуноглобулинов лямбда и каппа, ⁹⁹Tc-DPD-сцинтиграфию, генетическое тестирование (при подозрении на наследственные варианты амилоидоза), так и морфологическое исследование биоптатов различной локализации с окраской Конго красным и поляризационной микроскопией.

Ключевые слова: амилоидоз сердца, амилоидная кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, фибрилляция предсердий, гипертрофия левого желудочка, хроническая болезнь почек, альбуминурия, нефротический синдром

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ (№ госрегистрации НИР АААА-А18-118040390145-2)

*Контакты: Елена Владимировна Резник, e-mail: elenaresnik@gmail.com

*Contacts: Elena V. Reznik, e-mail: elenaresnik@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>

Благодарности

Авторы выражают благодарность главному врачу ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ Саликову А.В. за административную поддержку работы

Статья получена 01.10.2020 г.

Принята к публикации 10.11.2020 г.

Для цитирования: Резник Е.В., Нгуен Т.Л., Степанова Е.А. и др. АМИЛОИДОЗ СЕРДЦА: ВЗГЛЯД ТЕРАПЕВТА И КАРДИОЛОГА. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(6): 430-457. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-430-457

Abstract

Cardiac amyloidosis (amyloid cardiomyopathy) is a disease damage to the heart caused by extracellular amyloid deposition. In some cases, there may be local damage to the structures of the heart, for example, the atria; more often, heart damage is part of a systemic (generalized) pathology. Depending on the amyloid precursor protein, 36 types of amyloidosis are described, among which hereditary and acquired forms are distinguished. Cardiac amyloidosis is diagnosed 1) in the case of the amyloid infiltration in the myocardial bioplates or 2) in the case of non-cardiac amyloid deposition and the left ventricular wall thickening >12 mm without arterial hypertension and other reasons. The heart is most often affected in AL-, ATTR-, AA-, AANF-types of amyloidosis. Cardiac amyloidosis should be considered in patients with a heart failure with an unclear etiology, especially with preserved left ventricular ejection fraction, refractory to treatment, with proteinuria and CKD 4-5, in patients with idiopathic atrial fibrillation and conduction disturbances, in patients with left ventricular wall thickening of unclear etiology, low ECG voltage, unexplained arterial hypotension and pulmonary hypertension. Screening for cardiac amyloidosis should include non-invasive methods such as electrophoresis and immunofixation of blood and urine proteins, the free light lambda and kappa chains of immunoglobulins, ⁹⁹Tc-DPD scintigraphy, genetic testing (if hereditary variants of amyloidosis are suspected), as well as a histological examination of biopsy samples stained with Congo red and polarizing microscopy.

Key words: cardiac amyloidosis, amyloid cardiomyopathy, chronic heart failure with preserved ejection fraction, atrial fibrillation, left ventricular hypertrophy, chronic kidney disease, albuminuria, nephrotic syndrome

Conflict of interests

The authors declare that this study, its theme, subject and content do not affect competing interests

Sources of funding

The work was carried out within the framework of the state assignment of Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Ministry of Health of the Russian Federation (R&D state registration number AAAA-A18-118040390145-2)

Acknowledgments

The authors express their gratitude to the chief physician of the City Clinical Hospital. V.M. Buyanova of the Moscow City Health Department Salikov A.V. for administrative support of the work

Article received on 01.10.2020

Accepted for publication on 10.11.2020

For citation: Reznik E.V., Nguyen T.L., Stepanova E.A. et al. Cardiac Amyloidosis: Internist and Cardiologist Insight. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(6): 430-457. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-430-457

АГ — артериальная гипертензия, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИКД — имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы, КМП — кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, НПВП — нестероидный противовоспалительный препарат, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, РНК — рибонуклеиновая кислота, ТТР — транстиретин, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, NT-proBNP — N-концевой предшественника мозгового натрийуретического фактора

Введение

Амилоидоз представляет собой группу заболеваний, которые характеризуются внеклеточным отложением специфического гликопротеида (амилоида) [1]. Амилоидная инфильтрация тканей и органов может приводить к увеличению их размеров, повреждению/гибели клеток и нарушению их функционирования [2, 3]. Клиническая картина разнообразна и зависит от того, в каких органах откладывается амилоид и насколько нарушается их функция. Несмотря на то, что амилоидоз нередко встречается в клинической практике, к сожалению, эта проблема оставлена без внимания со стороны Российских научных обществ, периодических изданий и врачей, которые, даже несмотря на свой опыт и высокую

квалификацию, не диагностируют амилоидоз, тем более кардиальный. В данном обзоре освещены вопросы современной классификации, кинической картины, диагностики и ведения пациентов с амилоидозом сердца.

Классификация амилоидоза

В зависимости от белка-предшественника амилоида в настоящее время выделяют 36 типов амилоидоза (Таблица 1) [4].

С клинической точки зрения выделяют локальные и системные (генерализованные) формы амилоидоза: локальные характеризуются вовлечением одного органа, системные — многих органов и систем [5].

Таблица 1. Классификация амилоидоза [4]
Table 1. Classification of amyloidosis [4].

Тип/ Type	Белок-предшественник/место продукции при системных формах/ Precursor protein/place of its synthesis in systemic forms	Системный (С), Локальный (Л)/ Systemic (S) and/or localized (L)	Приобретенный (П), наследственный (Н)/ Acquired (A) or hereditary (H)	Органы, которые поражаются/ Target organs
AL	Λ и κ-легкие цепи иммуноглобулинов (Ig)/костный мозг/ Λ and κ-immunoglobulin light chain/ Bone marrow	С, Λ/ S, L	П, Н/ A, H	Все органы, кроме центральной нервной системы (ЦНС), почти патогномичны периорбитальная пурпура и макроглоссия/ All organs, usually except CNS, macroglossia and periorbital purpura are almost pathognomonic
AH	Тяжелые цепи Ig/ Immunoglobulin heavy chain	С, Λ/ S, L	П/ A	Все органы, кроме ЦНС/ All organs except CNS
AA	Сывороточный амилоид А (SAA-белок) / печень/ Serum amyloid A (SAA-protein) / liver	С/ S	П/ A	Все органы, кроме ЦНС/ All organs except CNS
ATTR	Транстиретин дикий/печень/ Transthyretin, wild type/liver	С/ S	П/ A	Сердце (больше у мужчин) сухожилия, связки, синовиальная оболочка/ Heart mainly in males, Lung, Ligaments, Tenosynovium
	Транстиретин мутантный/печень/ Transthyretin, variants/liver	С/ S	Н	Периферическая нервная система, в т.ч. вегетативная, сердце, глаза, мягкая и паутинная оболочки головного мозга/ PNS, ANS, heart, eye, leptomeninges
Aβ ₂ M	β ₂ -микроглобулин дикий/ β ₂ -Microglobulin, wild type	С/ S	П/ A	Ассоциированный с гемодиализом: опорно-двигательный аппарат/ Hemodialysis associated: Musculoskeletal System
	β ₂ -микроглобулин мутантный/ β ₂ -Microglobulin, variant	С/ S	Н	Ассоциированный с гемодиализом: вегетативная нервная система/ Hemodialysis associated: ANS
AGel	Гелсолин/ Gelsolin, variants	С/ S	Н	Периферическая нервная система, роговица/ PNS, cornea
AApoAI	Аполипопротеин AI/ Apolipoprotein A I, variants	С/ S	Н	Сердце, печень, почки, периферическая нервная система, яички, гортань, кожа/ Heart, liver, kidney, PNS, testis, larynx (C terminal variants), skin (C terminal variants)
AApoAII	Аполипопротеин A II/ Apolipoprotein A II, variants	С/ S	Н	Почки/ Kidney
AApoAIV	Аполипопротеин A IV/ Apolipoprotein A IV, variants	С/ S	П/ A	Почки/ Kidney
AApoCII	Аполипопротеин C II/ Apolipoprotein C II, variants	С/ S	Н	Почки/ Kidney
AApoCIII	Аполипопротеин C III/ Apolipoprotein C III, variants	С/ S	Н	Почки/ Kidney
ALys	Лизоцим/ Lysozyme, variants	С/ S	Н	Почки/ Kidney
ALECT2	Лейкоцитарный хемотаксический фактор-2/ Leukocyte Chemotactic Factor-2	С/ S	П/ A	Почки/ Kidney
AFib	Фибриноген α/ Fibrinogen α, variants	С/ S	Н	Почки/ Kidney
ACys	Цистатин С/ Cystatin C, variants	С/ S	Н	Периферическая нервная система, кожа/ PNS, skin
ABri	ABriPP/ ABriPP, variants	С/ S	Н	ЦНС/ CNS
Adan	ADanPP/ ADanPP, variants	Λ/ L	Н	ЦНС/ CNS

Таблица 1. [Окончание]
Table 1. [The end].

Тип/ Type	Белок-предшественник/место продукции при системных формах/ Precursor protein/place of its synthesis in systemic forms	Системный (С), Локальный (Л)/ Systemic (S) and/or localized (L)	Приобретенный (П), наследственный (Н)/ Acquired (A) or hereditary (H)	Органы, которые поражаются/ Target organs
A β	β -белок дикий/ Ab protein precursor, wild type	Л/ L	П/ A	ЦНС/ CNS
	β -белок вариантный/ Ab protein precursor, variant	Л/ L	Н	ЦНС/ CNS
A α Syn	α -Synuclein	Л/ L	П/ A	ЦНС/ CNS
Atau	Tau	Л/ L	П/ A	ЦНС/ CNS
APrP	Прионовый белок дикий/ Prion protein, wild type	Л/ L	П/ A	Болезнь Крейтцфельда-Якоба, фатальная инсомния/ CJD, fatal insomnia
	Прионовый белок вариантный/ Prion protein variants	Л/ L	Н	Болезнь Крейтцфельда-Якоба, болезнь Герстманна-Штраусслера-Шейнкера, фатальная инсомния, периферическая нервная система/ CJD, GSS syndrome, fatal insomnia, PNS
Acal	Прокальцитонин/ (Pro)calcitonin	Л/ L	П/ A	Опухоль из С-клеток щитовидной железы/ C-cell thyroid tumors
AIAPP	Островковый амилоидный полипептид/ Islet amyloid polypeptide	Л/ L	П/ A	Островки Лангерганса, инсулинома/ Islets of Langerhans, Insulinomas
AANF	Предсердный натрийуретический пептид (ANF) / предсердия/ Atrial natriuretic factor / atria	Л/ L	П/ A	Изолированный амилоидоз предсердий/ Cardiac atria
APro	Пролактин/ Prolactin	Л/ L	П/ A	Пролактинома гипофиза/ Pituitary prolactinomas, aging pituitary
AIns	Инсулин/ Insulin	Л/ L	П/ A	Ятрогенный в области инъекций/ Iatrogenic, local injection
ASPC	Белок сурфактанта легких/ Lung surfactant protein	Л/ L	П/ A	Легкие/ Lung
AGal7	Галектин 7/ Galectin 7	Л/ L	П/ A	Кожа/ Skin
ACor	Корнеодесмосин/ Corneodesmosin	Л/ L	П/ A	Ороговевший эпителий, волосяные фолликулы/ Cornified epithelia, hair follicles
AMed	Лактадгерин/ Lactadherin	Л/ L	П/ A	Сенильные изменения аорты/ Senile aortic media
Aker	Кератоэпителин/ Kerato-epithelin	Л/ L	П/ A	Роговица/ Cornea
ALac	Лактоферрин/ Lactoferrin	Л/ L	П/ A	Роговица/ Cornea
AOAAP	Одонтогенный амелобласт-ассоциированный протеин/ Odontogenic ameloblast-associated protein	Л/ L	П/ A	Одонтогенные опухоли/ Odontogenic tumors
ASem1	Семеногелин 1/ Semenogelin 1	Л/ L	П/ A	Семенные пузырьки/ Vesicula seminalis
AEnf	Энфурвитин/ Enfurvitide	Л/ L	П/ A	Ятрогенный/ Iatrogenic
ACatK	Катепсин К/ Cathepsin K	Л/ L	П/ A	Опухоль-ассоциированный/ Tumor associated

Abbreviations: ANS — autonomic nervous system, CJD — creutzfeldt Jakob disease, CNS — central nervous system, GSS — Gerstmann-Sträussler-Scheinker, PNS — peripheral nervous system

Определение амилоидоза сердца

Амилоидоз сердца (амилоидную кардиомиопатию) необходимо диагностировать при выявлении амилоидной инфильтрации при эндокардиальной би-

опсии или при выявлении амилоида внесердечной локализации и утолщении стенки левого желудочка (ЛЖ) >12 мм в отсутствии артериальной гипертензии (АГ) или других потенциальных причин развития гипертрофии ЛЖ [6].

Таблица 2. Основные типы амилоидоза с поражением сердца [2, 7]
Table 2. Main types of amyloidosis with cardiac involvement [2, 7]

Тип/ Type	Возраст/ Age, years	Пол/ Gender	Характерные лабораторные данные/ Laboratory data	Лечение/ Treatment
AL	>50 лет	М ≥ Ж/ M ≥ F	Повышение свободных лямбда или каппа цепей в сыворотке с аномальным соотношением (норма 0,26-1,65) М-градиент в сыворотке крови и/или моче Снижение нормальных иммуноглобулинов Протеинурия/ Increase of free lambda or kappa chains in serum with an abnormal ratio (norm 0.26-1.65) M-gradient in serum and/or urine Decreased normal immunoglobulins Proteinuria	Химиотерапия Трансплантация стволовых клеток у ряда пациентов/ Chemotherapy Stem cell transplantation in selected patients
Дикий АТТР/ ATTR wild type	60-80 лет	М : Ж >250 : 1/ М : F >250 : 1	Нет/ No	1. Подавление синтеза ТТР (трансплантация печени; «выключатели» гена ТТР) 2. Стабилизация ТТР (тафамидис, дифлюнизал, зеленый чай, АГ10) 3. Расщепление амилоидных фибрилл (доксциклин с таурурсодезоксихолевой кислотой, моноклональный антитела)/ 1. Suppression of TTP synthesis (liver transplantation; TTP gene «switches») 2. Stabilization of TTP (tafamidis, diflunisal, green tea, AG10) 3. Cleavage of amyloid fibrils (doxycycline with taurursodeoxycholic acid, monoclonal antibodies)
Наследственный АТТР/ Hereditary ATTR	Зависит от мутации: для V122I 60-65 лет у афроамериканцев; 20-30 лет в Португалии, Швеции, Греции, на Кипре; >40 лет в Великобритании/ Depends of mutation: V122I in afroamericans — 60-65 years; 20-30 years in Portugale, Shweden, Greese, Kipr; >40 years in Great Britain	50-72% М	Нет/ No	
АА	Через 20-30 лет наличия хр. воспалительного заболевания/ 20-30 years after the onset of the chronic inflammatory disease	М=Ж/ M=F	Повышение СОЭ, С-реактивного белка, белка САА в крови Протеинурия/ Increased ESR, C-reactive protein, SAA protein in the blood Proteinuria	Лечение основного заболевания Цитостатики Моноклональные антитела Диметилсульфоксид Эпродизат Гепарин Статины Фибриллек/ Treatment of the underlying disease Cytostatics Monoclonal antibodies Dimethyl sulfoxide Eprodissate Heparin Statins Fibrillex
ААНF	Пожилые/ Oderly	> Ж/ > F	Нет/ No	
Аβ2М	Пациенты, получающие лечение гемодиализом, а также с тяжелой преддиализной ХБП/ Hemodialysis patients and severe predialysis CKD		Повышение уровня β2-микроглобулина в крови, антитела к нему/ Increase in the level of β2-microglobulin in the blood, antibodies to it	

Примечание: Ж — женщины, М — мужчины, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ХБП — хроническая болезнь почек
Note: F — women, M — men, ESR — erythrocyte sedimentation rate, CKD — chronic kidney disease

Сердце поражается при системном AL-, ATTR-, AA-, Aβ2m-, AApoAI-амилоидозе и локальном AANF-амилоидозе предсердий (Таблица 2) [1].

Самыми частыми типами амилоидоза с поражением сердца являются AL- (70-80% амилоидоза сердца), ATTR- (15-25%) и AA-амилоидоз (2-7%) [5, 6].

Эпидемиология

До недавнего времени амилоидоз рассматривался как редкое заболевание, диагноз часто устанавливался на аутопсии. По данным Национального Центра Амилоидоза (National Amyloidosis Centre), распространенность амилоидоза в Великобритании составляет 0,8/100 000 населения [8]. Среди пациентов системы Medicare (национальная программа медицинского страхования) в США, госпитализированных в связи с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в 2000-2012гг., отмечен значительный рост распространенности (от 8 до 17 на 100 000 человек в год) и заболеваемости (от 18 до 55 на 100 000 человек в год) амилоидозом сердца, наиболее заметный после 2006г [9].

К сожалению, статистика по амилоидозу на сайте Федеральной службы государственной статистики (www.gks.ru) не представлена. В ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ за период с 2008 по 2017 гг. выявляемость амилоидоза была низкой, в 2018-2019 гг. составила 30-53 на 100 000 человек в год [10].

AL-амилоидоз

AL-амилоидоз развивается в результате внеклеточного отложения фибрилл, образованных моноклональными легкими цепями иммуноглобулинов (гамма-глобулинов; наиболее часто лямбда, реже каппа), секретируемых патологическим клоном плазматических клеток или В-лимфоцитов [2, 11]. AL-амилоидоз

принадлежит к группе моноклональных гаммопатий [6, 12]. Моноклональные гаммопатии часто встречаются у лиц старше 50 лет, что объясняет целесообразность скрининга на наличие гаммопатии в данной возрастной группе. Однако наличие моноклональной гаммопатии не всегда свидетельствует об AL-амилоидозе, она может присутствовать у 40% пациентов с ATTR-амилоидозом [2, 13-15].

Формирование аномального клона плазматических или В-клеток в костном мозге называется плазмоклеточной или В-лимфоцитарной дискразией [5]. Все больные с плазмоклеточными дискразиями и лимфо-пролиферативными заболеваниями входят в группу риска AL-амилоидоза [5]. У них также необходим скрининг на AL-амилоидоз. При формировании аномального клона клеток вне костного мозга может развиваться локальный амилоидоз (амилоидоз трахеи, бронхов, гортани, мочевого пузыря и др.) [5, 16].

Амилоидоз сердца отмечают у 33-60% больных AL-амилоидозом [6]. При AL-амилоидозе сердечная недостаточность развивается относительно рано, у 22% больных уже в дебюте болезни [5]. Поражение сердца при AL-амилоидозе почти всегда происходит на фоне поражения других органов, чаще всего — почек, а также сосудов, периферической нервной системы, печени, желудочно-кишечного тракта, мягких тканей [2]. Изолированное вовлечение сердца встречается менее, чем в 5% случаев [6]. У 14% больных с AL-амилоидозом в момент постановки диагноза наблюдается ортостатическая гипотензия [5].

При AL-амилоидозе с поражением сердца прогноз хуже, чем при ATTR-амилоидозе, несмотря на меньшее увеличение массы ЛЖ. При AL-амилоидозе сердца с клиникой хронической сердечной недостаточностью (ХСН) без лечения летальный исход наступает в среднем в течение 6 месяцев после появления симптоматики [17]. Поражение сердца — основной предиктор неблагоприятного прогноза, тяжесть поражения влияет на выбор терапевтической стратегии [6] (Рисунок 1).



Рисунок 1: А. Перiorбитальные кровоизлияния различной давности («глаза панды», «глаза енота»).

Б. Поражение сердца **В.** Поражение почки при амилоидозе, макропрепараты; большой объем депозитов амилоида обычно приводит к уплотнению ткани, пораженный орган приобретает желтоватый оттенок, «восковой» или «сальный» вид (из архива Степановой Е.А.).

Figure 1: A. Periorbital hemorrhages of the different ages («panda eyes», «raccoon eyes»). **B and C.** Damage of the heart and the kidney in the patient with amyloidosis, macropreparations. Large volume of amyloid deposits leads to the tissue compaction usually. The affected organ acquires a yellowish tint, «waxy» or «greasy» appearance (photos from the archive Dr Stepanova E.A.).

АТТР-амилоидоз

Транстриетиновый амилоидоз (АТТР) обусловлен отложением аномального белка транстриетина [15]. Транстриетин (ТТР) — это белок-переносчик тироксина (Т4) и комплекса ретинолсвязывающий белок/витамин А, представляет собой тетрамер (состоит из четырех одинаковых субъединиц). Около 95% транстриетина синтезируется в печени, менее 5% — в сосудистом сплетении головного мозга и пигментном эпителии сетчатки глаз. Менее 1% транстриетина переносит тироксин в сыворотке человека, основная часть циркулирующего транстриетина является несвязанной [18, 19].

Выделяют семейный (мутантный, наследственный, с аутосомно-доминантным типом наследования с неполной пенетрантностью, обусловлен мутацией в гене, кодирующем синтез транстриетина) и старческий (не обусловлен мутациями, в англоязычной литературе называется «дикий тип» («wild type»), «болезнь Альцгеймера сердца») АТТР-амилоидоз, при

котором нет мутаций в гене транстриетина. В обоих случаях происходит распад тетрамеров транстриетина до мономеров, которые обладают амилоидогенностью [5].

«Дикий тип» АТТР-амилоидоза чаще встречается у мужчин старше 65 лет. Среди лиц старше 75 лет распространенность составляет 1-3%, старше 80 лет — 20-30% [6], среди пациентов с ХСН — 11-13,3% [20], дегенеративным аортальным стенозом — 16%, синдромом карпального канала — 7-8% (Таблица 3) [15, 21].

Самым главным проявлением является вовлечение сердца с развитием картины рестриктивной или гипертрофической кардиомиопатии (КМП) и сердечной недостаточности (СН), нарушений ритма и проводимости [6]. Часто сопровождается синдромом запястного канала [6].

Наследственный АТТР-амилоидоз встречается реже, 7-9% всех случаев амилоидоза [6], 40 000-50 000 диагностированных случаев в мире [15]. Недавние исследования показывают наличие наследственного

Таблица 3. Распространенность АТТР-амилоидоза [19, 21, 22, 57-59]

Table 3. Prevalence of АТТР amyloidosis [20, 22-26]

Группа обследованных больных/ Patient group	Частота доказанного АТТР-амилоидоза/ Frequency of proven ATR amyloidosis	Тип АТТР-амилоидоза/ Type of the АТТР-amyloidosis
Афроамериканцы/ Afroamericans	3,4%	Наследственный Val122Ile/ Hereditary Val122Ile
Население Северо-Запада Ирландии/ Population of Northwest Ireland	1%	Наследственный Thr60Ala/ Hereditary Thr60Ala
ХСНсФВ с толщиной стенки ЛЖ ≥ 12 мм/ CHFpEF with LV wall thickness ≥ 12 mm	13,3%	Дикий АТТР-амилоидоз/ Wild АТТР-amyloidosis
ХСНнФВ с толщиной стенки ЛЖ ≥ 12 мм/ CHFrfEF with LV wall thickness ≥ 12 mm	11%	Дикий АТТР-амилоидоз/ Wild АТТР-amyloidosis
ХСН (РФ, Центр Алмазова)/ CHF (RF, Almazov's centre)	4,6%	Наследственный АТТР-амилоидоз/ Hereditary АТТР-amyloidosis
Гипертрофическая КМП/ Hypertrophic cardiomyopathy	5%, у лиц старше 55 лет — у 7,6/ 5%, older 55 years — 7,6%	Наследственный АТТР-амилоидоз/ Hereditary АТТР-amyloidosis
Аортальный стеноз, которым выполнено транс- катетерная имплантация аортального клапана/ Aortic stenosis in patients with the transcatheter aortic valve implantation	16%	Не определен/ NA
Аортальный стеноз у лиц >65 лет, перенесших протезирование аортального клапана/ Aortic stenosis in persons > 65 years in patients with the aortic valve replacement	6%	Не определен/ NA
Нарушения проводимости, требующие установки пейсмекера/ Conduction disturbances requiring the installation of a pacemaker	2%	Дикий АТТР-амилоидоз/ Wild АТТР-amyloidosis
Пациенты с карпальным туннельным синдромом/ Patients with carpal tunnel syndrome	7-8%	Оба типа/ Both types
Лица старше 75 лет/ Older 75 years old	1-3%	Почти все с диким АТТР-амилоидозом/ Almost all with wild АТТР-amyloidosis
Лица старше 80 лет/ Older 80 years old	20-30%	Дикий АТТР-амилоидоз/ Wild АТТР-amyloidosis

Примечание: ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка

Note: CHFpEF — chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction, CHFrfEF — chronic heart failure with low left ventricular ejection fraction

ATTR-амилоидоза у 5% пациентов с гипертрофической кардиомиопатией [22]. Причина развития наследственного ATTR-амилоидоза — мутации в гене и замена аминокислот в молекуле транстиретина. На сегодняшний день выявлено более 120 различных мутаций в гене транстиретина, 110 из которых амилоидогенны [26]. Мутации приводят к диссоциации тетрамера транстиретина на мономеры (дестабилизации), которые склонны к неправильному сворачиванию (фолдингу) и агрегации с образованием токсичных амилоидогенных промежуточных продуктов [18, 19, 27]. Большинство пациентов являются гетерозиготами, поэтому в организме имеют не только мутантный, но еще и нормальный немутантный транстиретин.

Фенотип наследственного ATTR-амилоидоза может быть преимущественно неврологическим, или преимущественно кардиологическим, или смешанным. При самой часто встречающейся мутации *Val122Ile* (обнаружена у 3-10% афроамериканцев) преобладает

кардиологическая симптоматика. Мутация *Val30Met* чаще проявляется амилоидной полинейропатией, но при позднем начале может манифестировать кардиомиопатией. Мутация *Thr60Ala* (обнаружена у 1% населения в Северо-Западной Ирландии) характеризуется смешанным кардионеврологическим фенотипом в сочетании с поражением ЖКТ [28-33].

Скрининг на ATTR-амилоидоз необходим у пожилых пациентов с клинически явной ХСН, особенно при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВ) (без артериальной гипертензии (АГ) в анамнезе), гипертрофической, рестриктивной кардиомиопатией, дегенеративном аортальном стенозе и толщине межжелудочковой перегородки (Тмжп) ≥ 12 мм у пациентов с ХСН, гипертрофической, рестриктивной кардиомиопатией, дегенеративном аортальном стенозе и толщине стенок ЛЖ ≥ 12 мм без явных причин для гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) (Таблица 4).

Таблица 4. Ключи диагностики (показания для проведения скрининга) ATTR-амилоидоза [14]

Анамнез/физикальные данные	Данные визуализации	Клинико-инструментальные данные
<ul style="list-style-type: none"> ➢ ПЖСН неясной этиологии ➢ ХСНсФВ, особенно у мужчин ➢ Непереносимость и-АПФ или β-адреноблокаторов ➢ Карпальный туннельный синдром (двусторонний) ➢ Стеноз позвоночного канала ➢ Разрыв сухожилия бицепса ➢ Необъяснимая периферическая нейропатия (утрата тепловой/холодовой чувствительности, постуральная гипотензия, неустойчивый стул) ➢ Необъяснимые предсердные нарушения ритма и проводимости, в т.ч. требующие установки водителя ритма 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ Накопление изотопов PYP, DPD или HMDP в миокарде при скintiграфии ➢ Признаки симметричной гипертрофии ЛЖ (и ПЖ) в отсутствие аортального стеноза или длительной существующей АГ ➢ Инфильтративный фенотип (двухжелудочковая гипертрофия, перикардальный выпот, утолщение створок, межпредсердной перегородки) ➢ Диффузное субэндокардиальное или трансмуральное позднее накопление гадолиния или увеличение внеклеточного объема при МРТ ➢ Нарушение продольной сократимости (apical sparing on longitudinal strain imaging) ➢ Снижение сократимости ➢ Рестриктивный тип диастолической дисфункции ➢ Снижение вольтажа зубцов на ЭКГ ➢ Псевдоинфарктный паттерн при отсутствии нарушений локальной сократимости при ЭхоКГ 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ СН с необъяснимым утолщением стенки ЛЖ без его дилатации ➢ Концентрическое утолщение стенки ЛЖ, возможно, с несоответствием вольтажа QRS толщине стенки ЛЖ ➢ Снижение продольной функции ЛЖ, несмотря на нормальную ФВ ЛЖ ➢ Аортальный стеноз с утолщением стенки ПЖ, особенно с низким градиентом давления

Примечание: ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, ПЖСН — правожелудочковая сердечная недостаточность, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, DPD — ^{99m}technetium-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid; HMDP — hydroxymethylene diphosphonate; PYP — technetium pyrophosphate

Table 4. Diagnostic keys (indications for screening) ATTR amyloidosis [14]

Anamnesis/physical examination	Imaging	Clinico-instrumental data
<ul style="list-style-type: none"> ➢ Right ventricular heart failure of unclear etiology ➢ CHFpEF, especially in men ➢ Intolerance to ACE inhibitors or beta-blockers ➢ Carpal tunnel syndrome (bilateral) ➢ Spinal stenosis ➢ Ruptured biceps tendon ➢ Unexplained peripheral neuropathy (loss of heat / cold sensitivity, postural hypotension, unstable stool) ➢ Unexplained atrial rhythm and conduction disturbances, incl. requiring pacemaker installation 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ Accumulation of PYP, DPD or HMDP isotopes in the myocardium during scintiography ➢ Signs of symmetric LV (and RV) hypertrophy in the absence of aortic stenosis or long-term hypertension ➢ Infiltrative phenotype (biventricular hypertrophy, pericardial effusion, thickened leaflets, atrial septum) ➢ Diffuse subendocardial or transmural late accumulation of gadolinium or increased extracellular volume on MRI ➢ Apical sparing on longitudinal strain imaging ➢ Decreased contractility ➢ Restrictive type of diastolic dysfunction ➢ Reducing the ECG voltage ➢ Pseudoinfarction pattern in the absence of violations of local contractility during echocardiography 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ HF with unexplained thickening of the LV wall without dilatation ➢ Concentric thickening of the LV wall, possibly with a mismatch between QRS voltage and LV wall thickness ➢ Decreased longitudinal LV function despite normal LVEF ➢ Aortic stenosis with RV wall thickening, especially with low pressure gradient

Note: LV — left ventricle, RV — right ventricle, HF — heart failure, EF — ejection fraction, CHFpEF — chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction, DPD — ^{99m}technetium-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid; HMDP — hydroxymethylene diphosphonate; PYP — technetium pyrophosphate

Продолжительность жизни при «диком типе» АТТР-амилоидоза после диагностики/манифестации сердечной недостаточности (СН) составляет 2-6 лет [15]. При наследственном АТТР-амилоидозе прогноз зависит от мутации и определяется вовлечением сердца.

АА-амилоидоз

АА-амилоидоз (реактивный, вторичный амилоидоз) развивается при хронических воспалительных заболеваниях, которые обычно сложно поддаются контролю [5, 6]. АА-амилоид образуется из сывороточного предшественника SAA (serum amyloid A) — острофазового белка, продуцируемого печенью в ответ на воспаление [1, 4, 5]. Поскольку SAA активно продуцируется синовиальной оболочкой суставов, дополнительным фактором риска амилоидоза является манифестация воспалительного заболевания суставным синдромом [4, 4, 5].

Любое хроническое воспалительное заболевание может рассматриваться как фактор риска

АА-амилоидоза. Скрининг на АА-амилоидоз следует проводить при хронических серопозитивных и серонегативных полиартритах (ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилоартрите, ювенильном хроническом артрите, псориатической артропатии, синдроме Рейтера и др.), хронических воспалительных заболеваниях кишечника (болезни Крона, язвенном колите), хронических нагноениях (бронхоэктатической болезни, остеомиелите и др.), туберкулезе, злокачественных солидных опухолях, аутовоспалительных заболеваниях (Таблица 5) [5].

Для профилактики развития АА-амилоидоза необходимо адекватное лечение основного заболевания [5, 34]. При оценке риска развития и прогрессирования АА-амилоидоза необходим контроль за уровнем SAA, С-реактивного белка, ферритина, кальгранулина (сывороточный маркер нейтрофильной активности S100A12) [5].

При АА-амилоидозе чаще всего поражаются почки с развитием нефротического синдрома и/или почечной недостаточности. Сердце поражается редко (у 2-3% пациентов) [6].

Таблица 5. Аутовоспалительные заболевания [60, 61]
Table 5. Autoinflammatory diseases [60, 61]

Полигенные/ Polygenic	Моногенные/ Monogenic		
	Название патологии/ Pathology	Тип наследования/ Inheritance type	Ген, в котором имеется мутация/ A gene with a mutation
	Периодическая болезнь (семейная средиземноморская лихорадка)/ Periodic illness (familial Mediterranean fever)	AP/ AR	<i>MEFV</i>
Остеоартрит Подагра Псевдоподагра	Гипериммуноглобулинемия D с периодическим лихорадочным синдромом/ Hyperimmunoglobulinemia D with periodic febrile syndrome	AP/ AR	<i>MVK</i>
Саркоидоз Узловатая эритема Болезни накопления Атеросклероз и др./ Osteoarthritis Gout	Периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухолей α (TRAPS)/ Tumor necrosis factor α receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)	AD/ AD	<i>TNFRSF1A</i>
Pseudogout Sarcoidosis Erythema nodosum Accumulation diseases Atherosclerosis, etc.	Синдром Макла-Уэллса (семейная нефропатия с крапивницей и глухотой)/ Macle-Wells syndrome (familial nephropathy with urticaria and deafness)	AD/ AD	<i>NLRP3</i> (или <i>CIAS1</i>)
	Мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста (Neonatal Onset Multisystemic Inflammatory Disease — NOMID), или хронический нейро-кожно-суставной синдром детей (Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular syndrome — CINCA)	AD/ AD	

Примечание: AP — аутосомно-рецессивный, AD — аутосомно-доминантный. MEFV, или пирин, — Mediterranean fever/средиземноморская лихорадка, MVK — mevalonate kinase/мевалонаткиназа, TNFRSF1A — tumor necrosis factor receptor superfamily 1A/ суперсемейство рецептора 1A фактора некроза опухоли, NLRP3, или криопирин, — Nod-подобный рецептор семейства NALP, основной компонент NLRP3-инфламасом, распознает молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждением (DAMP; кристаллы мочевой кислоты, митохондриальная ДНК, S100 белки и др.) или патогенами (PAMP; липополисахариды, пептидогликаны, нуклеиновые кислоты бактерий) и инициирующие процесс воспаления

Note: AR — autosomal recessive, AD — autosomal dominant, MEFV — Mediterranean fever, MVK — mevalonate kinase, TNFRSF1A — tumor necrosis factor receptor superfamily 1A, NLRP3 — Nod-like receptor family NALP, the main component of NLRP3-inflammasome, recognizes molecular fragments associated with damage (DAMP; uric acid crystals, mitochondrial DNA, S100 proteins, etc.) or pathogens (PAMP; lipopolysaccharides, peptidoglycans, bacterial nucleic acids) and initiating the process of inflammation

AANF-амилоидоз

AANF представляет собой локальный амилоидоз с поражением предсердий. Чаще развивается у пожилых женщин (старше 80 лет), может встречаться у более молодых пациентов с аномалиями клапанов или фибрилляцией предсердий [35, 36]. Белком-предшественником является предсердный натрийуретический пептид (ANF). Обнаруживается преимущественно на аутопсии. Прижизненно

диагностируется крайне редко из-за риска перфорации предсердия при эндокардиальной биопсии [6].

Клиническая картина амилоидоза

У большинства больных с амилоидозом имеется полиорганное поражение (Рисунок 1, Таблица 6).

Таблица 6. Возможные проявления амилоидоза [6, 45]
Table 6. Possible manifestations of amyloidosis [6, 45]

Клиническая картина/ Clinical picture	Вовлечение сердечно-сосудистой системы/ Involvement of the cardiovascular system	Особенности/ Features
	Лево-, правожелудочковая или бивентрикулярная сердечная недостаточность/ Left, right ventricular, or biventricular heart failure	Одышка, удушье Слабость, утомляемость Сердцебиение Набухание шейных вен Патологический III тон Отеки Гепатомегалия Гидроторакс Гидроперикард Асцит/ Shortness of breath, choking Weakness, fatigue Heartbeat Swelling of the neck veins Pathological III tone Edema Hepatomegaly Hydrothorax Hydropericardium Ascites
	Пресинкопе/синкопе, ортостатическая гипотония/ Presyncope / syncope, orthostatic hypotension	Обусловлены низким сердечным выбросом, нарушениями ритма и проводимости, амилоидозом нервных сплетений сосудов/ Caused by low cardiac output, rhythm and conduction disturbances, amyloidosis of the nerve plexuses of blood vessels
	Синдром стенокардии, инфаркт миокарда/ Angina pectoris syndrome, myocardial infarction	Обусловлены амилоидной инфильтрацией коронарных сосудов/ Caused by amyloid infiltration of coronary vessels
	Признаки недостаточности трикуспидального и митрального клапана/ Signs of tricuspid and mitral valve insufficiency	Обусловлены амилоидной инфильтрацией клапанов и подклапаных структур/ Caused by amyloid infiltration of valves and subvalvular structures
	Нарушения ритма/ Rhythm disturbances	У 50% пациентов Чаще всего фибрилляция предсердий Наджелудочковые тахикардии Реже желудочковые тахикардии Синдром преждевременного возбуждения желудочков/ In 50% of patients Most often atrial fibrillation Supraventricular tachycardia Less commonly, ventricular tachycardia Premature Ventricular Excitation Syndrome
	Нарушения проводимости/ Conduction disorders	Атриовентрикулярная блокада Синоатриальная блокада Блокада ножек пучка Гиса/ Atrioventricular block Sinoatrial block His bundle branch block
	Внезапная сердечная смерть/ Sudden cardiac death	Вследствие аритмий, электромеханической диссоциации/ Due to arrhythmias, electromechanical dissociation

Таблица 6. [Продолжение]
Table 6. [Continuation].

<p>Поражение нервной системы/ Damage to the nervous system</p>	<p>Выявляется у 17% больных AL-амилоидозом, у многих пациентов с наследственным амилоидозом/ It is detected in 17% of patients with AL-amyloidosis, in many patients with hereditary amyloidosis</p>
<p>Прогрессирующая симметричная дистальная сенсомоторная полинейропатия/ Progressive symmetric distal sensorimotor polyneuropathy</p>	<p>Обусловлена дегенерацией миелиновой оболочки нервов, а также компрессией нервных стволов отложениями амилоида и ишемией в результате амилоидных депозитов в стенках сосудов. Сначала нарушается болевая и температурная, затем — вибрационная и позиционная чувствительность, позднее присоединяются двигательные нарушения. Ранние симптомы — парестезии, мучительные дизестезии (онемения). Нижние конечности вовлекаются чаще верхних, нарушается способность передвигаться/ It is caused by degeneration of the myelin sheath of nerves, as well as compression of the nerve trunks by amyloid deposits and ischemia as a result of amyloid deposits in the walls of blood vessels. First, pain and temperature are disturbed, then vibration and positional sensitivity, later motor disturbances join. Early symptoms are paresthesias, painful dysesthesias (numbness). The lower limbs are involved more often than the upper ones, the ability to move is impaired</p>
<p>Эректильная дисфункция, импотенция/ Erectile dysfunction, impotence</p>	<p>Обусловлена дисфункцией вегетативной нервной системы/ Caused by dysfunction of the autonomic nervous system</p>
<p>Задержка мочи, дисфункция мочевого пузыря/ Urinary retention, bladder dysfunction</p>	<p>Может осложняться рецидивирующей мочевой инфекцией/ May be complicated by recurrent urinary infection</p>
<p>Нарушения потоотделения/ Sweating disorders</p>	<p>Обусловлены дисфункцией вегетативной нервной системы/ Caused by dysfunction of the autonomic nervous system</p>
<p>Туннельный синдром/ Tunnel Syndrome</p>	<p>У 20% всех пациентов, ранний признак; боли и парестезии в I-III пальцах кисти с постепенной атрофией мышц тенара/ In 20% of all patients, early sign; pain and paresthesia in fingers I-III of the hand with gradual atrophy of the thenar muscles</p>
<p>Гастроинтестинальные проявления/ Gastrointestinal manifestations</p>	<p>Наблюдаются у 70% больных с амилоидозом/ Observed in 70% of patients with amyloidosis</p>
<p>Дисфагия/ Dysphagia</p>	<p>Обусловлена инфильтрацией амилоидом пищевода/ Caused by amyloid infiltration of the esophagus</p>
<p>Тошнота, рвота/ Nausea, vomiting</p>	
<p>Раннее насыщение/ Early satiety</p>	
<p>Изъязвления, перфорация ЖКТ, кровотечения/ Ulceration, gastrointestinal perforation, bleeding</p>	<p>Амилоидная инфильтрация пищевода может проявляться дисфагией желудка и кишечника/ Amyloid infiltration of the esophagus may manifest as dysphagia stomach and intestines</p>
<p>Хроническая диарея, мальабсорбция/ Chronic diarrhea, malabsorption</p>	<p>Обусловлены инфильтрацией стенки кишки амилоидом, дисфункцией вегетативной нервной системы/ Caused by infiltration of the intestinal wall with amyloid, dysfunction of the autonomic nervous system</p>
<p>Тяжелые запоры/ Severe constipation</p>	
<p>Чередование запоров и поносов/ Alternating constipation and diarrhea</p>	
<p>Препилорическая обструкция желудка, механическая кишечная непроходимость/ Prepyloric obstruction of the stomach, mechanical intestinal obstruction</p>	
<p>Непреднамеренное снижение веса/ Unintentional weight loss</p>	<p>Вследствие мальабсорбции, вегетативной дисфункции/ Due to malabsorption, autonomic dysfunction</p>
<p>Макроглоссия/ Macroglossia</p>	<p>Патогномонична для AL-амилоидоза, отмечается у 15% пациентов, обусловлена выраженной инфильтрацией языка амилоидом. Часто видны отпечатки зубов на боковых поверхностях языка, аномальная фонация, затруднения глотания, речи, дыхания/ Pathognomonin for AL-amyloidosis, observed in 15% of patients, is due to pronounced infiltration of the tongue with amyloid. Often visible are imprints of teeth on the lateral surfaces of the tongue, abnormal phonation, difficulty in swallowing, speaking, breathing</p>

Таблица 6. [Продолжение]
Table 6. [Continuation].

Гепатомегалия, холестаз; редко внутрипеченочная портальная гипертензия, выраженная желтуха, печеночная недостаточность, печеночная кома/ Hepatomegaly, cholestasis; rarely intrahepatic portal hypertension, severe jaundice, hepatic failure, hepatic coma	При AA- и AL-амилоидозе поражение печени наблюдают практически в 100% случаев/ In AA and AL amyloidosis, liver damage is observed in almost 100% of cases
Поражение селезенки/ Spleen involvement	
Спленомегалия/ Splenohegaly	Макроскопически селезенка может выглядеть как «саговая» (депозиты амилоида в лимфоидных фолликулах) или «сальная» (диффузное отложение амилоида)/ Macroscopically, the spleen may appear as «sago» (amyloid deposits in lymphoid follicles) or «sebaceous» (diffuse amyloid deposits).
Гипоспленизм/ Hyposplenism	Может приводить к тромбоцитозу, тромбозам/ May lead to thrombocytosis, thrombosis
Спонтанный разрыв селезенки/ Spontaneous rupture of the spleen	Редко/ Seldom
Нефропатия/ Nephropathy	
При AA-амилоидозе почки поражаются у 100%, при AL — у 80-90% пациентов/ In AA amyloidosis, the kidneys are affected in 100%, in AL — in 80-90% of patients	
Альбинурия, протеинурия, нефротический синдром/ Albuminuria, proteinuria, nephrotic syndrome	При нефротическом синдроме часто наблюдается дефицит антитромбина III с повышением риска тромбозов/ In nephrotic syndrome, antithrombin III deficiency is common, with an increased risk of thrombosis
Азотемия, почечная недостаточность/ Azotemia, renal failure	
Увеличение размеров почек/ Increased kidney size	Сохраняется даже при развитии терминальной почечной недостаточности/ It persists even with the development of end-stage renal failure
Хроническая болезнь почек/ Chronic kidney disease	
Острое повреждение почек/ Acute kidney injury	
Поражение дыхательной системы/ Respiratory system damage	
Чаше отмечается при AL-амилоидозе/ More common in AL amyloidosis	
Хриплость или изменение тембра голоса/ Hoarseness or change in tone of voice	Обусловлены отложением амилоида в голосовых связках/ Caused by the deposition of amyloid in the vocal cords
Кашель, одышка/ Cough, shortness of breath	Обусловлены отложением амилоида в альвеолярных перегородках/ Caused by the deposition of amyloid in the alveolar septa
Рецидивирующий плевральный выпот/ Recurrent pleural effusion	Обусловлен амилоидозом плевры, не зависит от эффективности лечения отекающего синдрома, нередко содержит примесь крови/ It is caused by amyloidosis of the pleura, does not depend on the effectiveness of the treatment of edematous syndrome, often contains an admixture of blood
Поражение опорно-двигательного аппарата/ Loss of the musculoskeletal system	
Возникает редко, у 5-10% больных AL-амилоидозом, связано с отложением амилоида в костях, суставном хряще, синовии, связках и мышцах/ It rarely occurs, in 5-10% of patients with AL-amyloidosis, it is associated with amyloid deposition in bones, articular cartilage, synovia, ligaments and muscles	
Синдром запястного канала, проявляется интенсивными болями и парестезиями в I-III пальцах кисти с атрофией мышц тенара/ Carpal tunnel syndrome, manifested by intense pain and paresthesias in fingers I-III of the hand with atrophy of the thenar muscles	Обусловлен сдавлением срединного нерва амилоидом, откладывающимся в связках запястья. Выявляют у 20% больных AL-амилоидозом/ It is caused by compression of the median nerve by amyloid, which is deposited in the wrist ligaments. Detected in 20% of patients with AL-amyloidosis

Таблица 6. [Продолжение]
Table 6. [Continuation].

<p>Псевдогипертрофия (гипертрофированный мышечный рельеф при снижении мышечной силы) или атрофия мышц, затруднение движений, болевой синдром/ Pseudohypertrophy (hypertrophied muscle relief with a decrease in muscle strength) or muscle atrophy, difficulty in movement, pain syndrome</p> <p>Люмбальный спинальный стеноз/ Lumbar spinal stenosis</p> <p>Разрыв головки бицепса/ Ruptured biceps head</p>	
Поражение кожи/ Skin lesions	Наблюдает почти у 40% больных AL-амилоидозом/ Observed in almost 40% of patients with AL-amyloidosis
<p>Периорбитальная пурпура («глаза енота», «глаза панды»)/ Periorbital purpura («raccoon eyes», «panda eyes»)</p> <p>Папулы, бляшки, узелки, пузырьковые высыпания, индурация кожи, аналогичная склеродермической, нарушения пигментации (от выраженного усиления до тотального альбинизма), алопеция, трофические нарушения, нарушения потоотделения/ Papules, plaques, nodules, vesicular eruptions, induration of the skin, similar to scleroderma, pigmentation disorders (from pronounced intensification to total albinism), alopecia, trophic disorders, perspiration disorders</p>	<p>Возникают при малейшем напряжении (кашель, натуживание), результат хрупкости сосудов/ Occur at the slightest stress (cough, straining), the result of vascular fragility</p>
Другие клинические проявления/ Other clinical manifestations	
<p>Помутнение стекловидного тела, приводящее к постепенной потере зрения; непроходимость слезного канала, приводящее к хронической открытоугольной глаукоме, кератит, аномальные кровеносные сосуды в глазу/ Clouding of the vitreous humor leading to gradual loss of vision; obstruction of the lacrimal canal leading to chronic open-angle glaucoma, keratitis, abnormal blood vessels in the eye</p> <p>Кахексия/ Cachexia</p> <p>Поражение щитовидной железы с развитием клинической картины гипотиреоза/ The defeat of the thyroid gland with the development of the clinical picture of hypothyroidism</p> <p>Поражение надпочечников с развитием их недостаточности/ The defeat of the adrenal glands with the development of their failure</p> <p>Лимфаденопатия/ Lymphadenopathy</p> <p>Синдром Шегрена/ Sjogren's syndrome</p> <p>Геморрагический синдром, кровотечения/ Hemorrhagic syndrome, bleeding</p>	<p>При AL- и ATTR-типах/ With AL and ATTR types</p> <p>Из-за поражения желудочно-кишечного тракта, вегетативной дисфункции с трофическими нарушениями/ Due to lesions of the gastrointestinal tract, autonomic dysfunction with trophic disorders</p> <p>Описано при AL-амилоидозе/ Described in AL amyloidosis</p> <p>Чаще при AA-амилоидозе/ More often with AA amyloidosis</p> <p>Обусловлен отложением амилоида в сосудистой стенке, иногда в сочетании с дефицитом факторов свертывания (X, реже V или IX)/ Caused by the deposition of amyloid in the vascular wall, sometimes in combination with a deficiency of coagulation factors (X, less often V or IX)</p>

Таблица 6. [Продолжение]
Table 6. [Continuation].

ЭКГ/ ECG	Снижение вольтажа зубцов на ЭКГ Псевдоинфарктный паттерн/ Reducing the voltage of the ECG teeth Pseudo-infarction pattern	
ЭхоКГ/ ЕСНО	Утолщение стенки ЛЖ (>12 мм) у пациентов без АГ и аортального стеноза в анамнезе, иногда с утолщением стенки ПЖ/ Thickening of the LV wall (> 12 mm) in patients without hypertension and a history of aortic stenosis, sometimes with thickening of the RV wall Зернистость или свечение миокарда/ Grainy or glowing myocardium Сохраненная ФВ ЛЖ/ Preserved LVEF Нормальный или уменьшенный объем полости ЛЖ/ Normal or reduced volume of the LV cavity Диастолическая дисфункция, рестриктивный тип трансмитрального потока при доплерографии/ Diastolic dysfunction, restrictive type of transmitral flow on Doppler Дилатация левого предсердия/ Dilation of the left atrium Утолщение межпредсердной перегородки, атриовентрикулярных клапанов/ Thickening of the interatrial septum, atrioventricular valves Небольшое количество жидкости в полости перикарда/ A small amount of fluid in the pericardial cavity Отношение апикальной к продольной деформации (apical sparing regional longitudinal strain pattern > 2:1) или отношение ФВ ЛЖ к глобальной продольной деформации (LVEF to global longitudinal strain ratio >4)	Неспецифичный признак/ Nonspecific trait У 26% пациентов/ In 26% of patients Снижение ФВ ЛЖ на поздних стадиях заболевания/ Decreased LVEF in the late stages of the disease По мере прогрессирования заболевания — дилатация обоих предсердий/ As the disease progresses, dilatation of both atria
МРТ/ СМТ	Диффузное трансмуральное или субэндокардиальное позднее усиление гадолиния (LGE) в ЛЖ, ПЖ/ Diffuse transmural or subendocardial late gadolinium enhancement (LGE) in LV, RV Усиленное миокардиальное накопление при T1-взвешенных изображениях/ Enhanced myocardial uptake on T1-weighted images Увеличенная фракция экстрацеллюлярного объема (обычно >0,4)/ Increased extracellular volume fraction (usually > 0.4) Невозможность подавить сигнал миокарда при PSIR (phase-sensitive inversion recovery)/ Failure to suppress myocardial signal during PSIR (phase-sensitive inversion recovery)	
Сцинти- графия/ Scinti- graphy	Повышенное накопление изотопа в сердце/ Increased accumulation of the isotope in the heart	
Лабораторные данные/ Laboratory data	Диспропорционально высокие значения NT-proBNP, хроническое незначительное повышение тропонина при нормальной ЭКГ/ Disproportionately high NT-proBNP values, chronic mild troponin elevation with normal ECG Моноклональная гаммопатия/ Monoclonal gammopathy	При AL-амилоидозе/ AL amyloidosis

Таблица 6. [Окончание]
Table 6. [The end].

Генетическое тестирование/ Genetic testing	Мутации при наследственном ATTR- и др. видах амилоидоза/ Mutations in hereditary ATTR and other types amyloidosis	Дифференциальная диагностика семейного и наследственного ATTR-амилоидоза/ Differential diagnosis of familial and hereditary ATTR amyloidosis
Биопсия/ Biopsy	Золотой стандарт диагностики, позволяет гистологически верифицировать и типировать амилоид/ The gold standard of diagnostics, allows for histological verification and typing of amyloid	

Поражение сердца

Клиническая картина

Клиническая картина амилоидоза сердца неспецифична. Сначала появляются жалобы на слабость, утомляемость, снижение переносимости физических нагрузок, сердцебиение, одышку при физической нагрузке, затем — в покое, удушье по ночам [15]. На поздних стадиях часто развивается правожелудочковая СН (отеки нижних конечностей, гепатомегалия, асцит, гидроторакс, гидроперикард, анасарка). Особенностью СН служит её рефрактерность к терапии.

Заподозрить развитие амилоидоза необходимо у пациентов с АГ в анамнезе, у которых со временем нормализовалось АД и появилась непереносимость ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонистов рецепторов ангиотензина II

или бета-адреноблокаторов, обусловленная развитием гипотонии.

Часто развивается ортостатическая гипотензия за счет снижения сердечного выброса и дисфункции вегетативной нервной системы (амилоидоза нервных сплетений сосудов). В тяжёлых случаях ортостатическая гипотензия сопровождается синкопальными состояниями. Обмороки, а также сердцебиения, могут быть обусловлены также нарушениями ритма сердца и проводимости: фибрилляцией предсердий, наджелудочковой, реже желудочковой тахикардией, синдромом преждевременного возбуждения желудочков, синоатриальными и атриоventрикулярными блокадами, синдромом слабости синусового узла [6].

Нередко обнаруживают обструкцию просвета интрамуральных ветвей коронарных артерий, приводящую к ишемии, вплоть до развития инфаркта

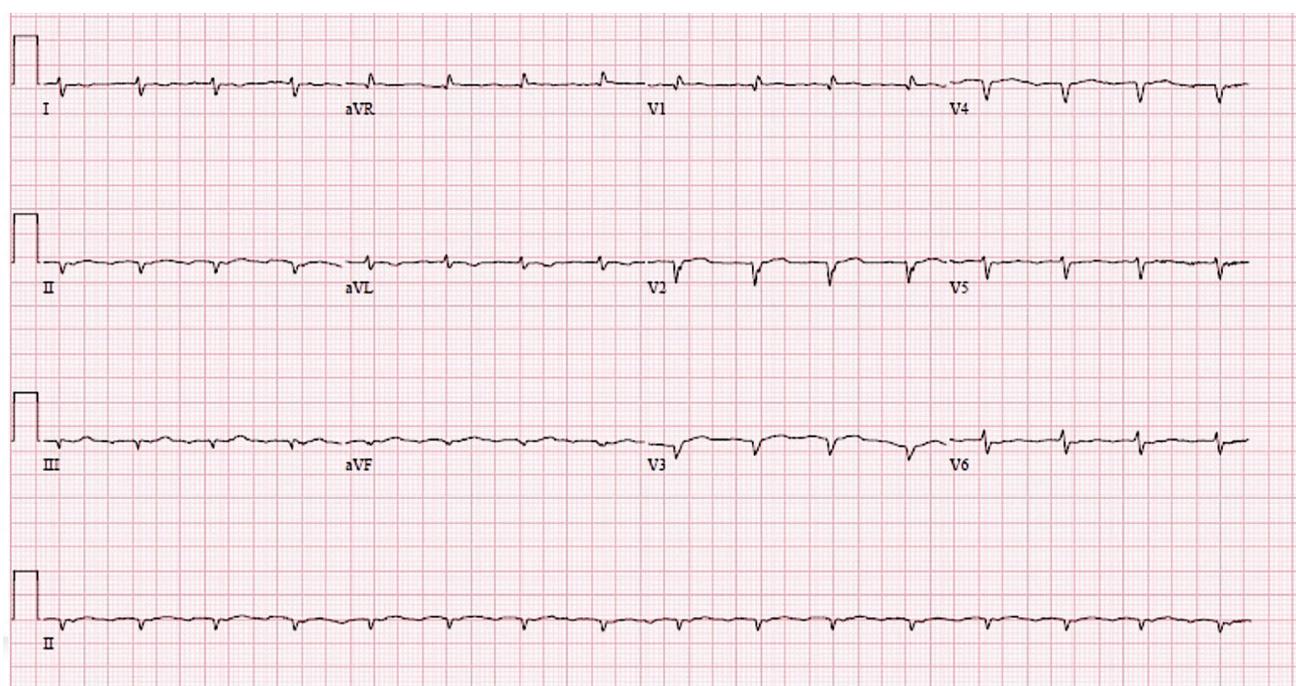


Рисунок 2. ЭКГ пациента с амилоидозом сердца (из архива авторов)
Figure 2. ECG of a patient with cardiac amyloidosis (photos from the archive of authors)

миокарда [37]. Этому может способствовать повышение риска тромбообразования, а также дефицит антитромбина III при нефротическом синдроме [6]. Самыми частыми причинами смерти при амилоидозе сердца являются рефрактерная ХСН, нарушения ритма, проводимости, электромеханическая диссоциация [6].

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ

У 46-66% пациентов с амилоидозом на электрокардиограмме (ЭКГ) выявляют снижение вольтажа зубцов комплекса QRS ($<0,5$ мВ в отведениях от конечностей и/или $<1,0$ мВ в прекардиальных отведениях, Рисунок 2) [6].

Характерным считается сочетание низкого вольтажа на ЭКГ и утолщения стенок сердца при эхокардиографии (ЭхоКГ). При этом наличие на ЭКГ признаков гипертрофии ЛЖ не исключает амилоидоза сердца [15]. У ряда больных можно увидеть комплекс QS по крайней мере в двух грудных отведениях («псевдоинфарктный паттерн») [5], инверсию зубца Т или депрессию сегмента ST в боковых грудных отведениях, часто при отсутствии нарушений локальной сократимости при ЭхоКГ.

ХОЛТЕРОВСКОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ ЭКГ

Холтеровское мониторирование ЭКГ может выявить эпизоды нарушений ритма, проводимости, снижение вариабельности сердечного ритма, что свидетельствует о дисфункции автономной нервной системы [6].

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

При визуализирующих методах исследования при амилоидозе сердца выявляется картина рестриктивной или гипертрофической кардиомиопатии (КМП) [5].

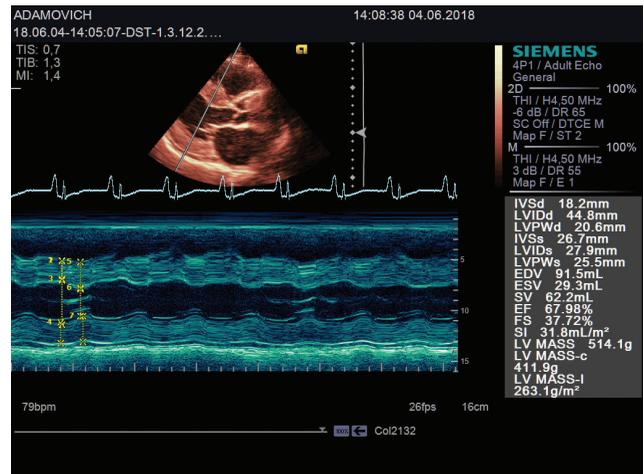
ЭхоКГ признаками амилоидной КМП являются симметричное утолщение стенок левого желудочка (>12 мм) без причин для развития гипертрофии, нормальный размер и объем ЛЖ во время диастолы, увеличение размера во время систолы. Использование термина «гипертрофия миокарда» в данном случае некорректно [6]. При АГ толщина стенки ЛЖ >15 мм редко встречается. Поэтому при утолщении стенок сердца неясной этиологии, толщине стенок ЛЖ >15 мм даже на фоне АГ, несоответствии между толщиной стенок и вольтажем QRS на ЭКГ необходимо заподозрить амилоидоз сердца [2].

Также для амилоидоза характерно утолщение межпредсердной перегородки, диффузный или локальный гипокинез ЛЖ (Рисунок 3) [38].

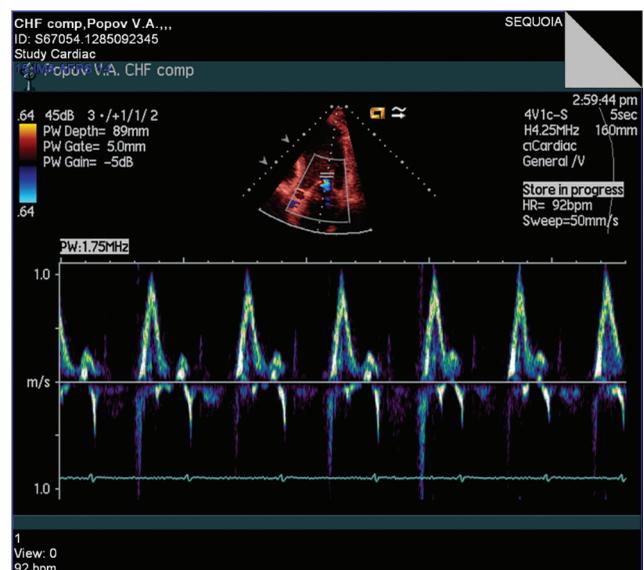
Фракция выброса (ФВ) ЛЖ часто нормальная, но может снижаться по мере прогрессирования заболевания. Зернистость или свечение миокарда встречается у 26% больных, обусловлена большей экзогенно-

стью депозитов амилоида по сравнению с нормальным миокардом [5, 38].

Для амилоидоза типичны нарушения продольной сократимости, особенно базальных сегментов ЛЖ. Характерны нарушения диастолической функции левого желудочка от легкого нарушения релаксации до тяжелой рестрикции, дилатация предсердий [6].



А



Б

Рисунок 3. Трансторакальная ЭхоКГ пациента с амилоидозом сердца. **А.** Утолщение стенок левого желудочка, парастернальная позиция по длинной оси, в верхней части – В-режим, в нижней части – М-режим. **Б.** Рестриктивный тип диастолической дисфункции, трансмитральный поток, импульсно-волновая доплерография (из архива Резник Е.В.)

Figure 3. Transthoracic echocardiography of a patient with cardiac amyloidosis. In the upper part, there is a thickening of the walls of the left ventricle, B-mode, apical four-chambered position. In the lower part, restrictive type of diastolic dysfunction, transmitral flow, pulse wave Doppler (photos from the archive Dr Reznik E.V.)

Для амилоидоза также характерно утолщение свободной стенки правого желудочка и его дисфункция, а также утолщение створок клапанов с регургитацией крови. Чаще развивается митральная и трикуспидальная недостаточность. У 50% пациентов имеется выпот в полости перикарда, в ряде случаев может развиваться тампонада сердца [6].

Отдельные показатели ЭКГ и ЭхоКГ имеют низкую чувствительность и специфичность при амилоидозе сердца. Достоверно диагностировать амилоидную КМП с помощью ЭхоКГ нельзя [6].

МРТ СЕРДЦА

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца у пациентов с амилоидозом выявляется симметричное утолщение стенки ЛЖ, чаще всего без обструкции выносящего тракта, иногда — утолщение правого желудочка (ПЖ), дилатация предсердий. При исследовании с контрастированием в отсроченную фазу характерно диффузное поражение всех сегментов желудочков, иногда — предсердий (Рисунок 4).

Накопление чаще всего имеет субэндокардиальный или трансмуральный характер. При этом систолическая функция ЛЖ сохранена [39, 40]. Новая методика T1-картирования миокарда позволяет более точно количественно оценить поражение миокарда

при амилоидозе, а также выполнить расчет объема накопления амилоида в межклеточном пространстве, что является маркером тяжести течения заболевания («амилоидного бремени») и коррелирует с выживаемостью пациентов [41]. Несмотря на большую точность, МРТ не может быть использована как единственный метод диагностики амилоидоза сердца [15].

СЦИНТИГРАФИЯ И ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ

Некоторые изотопы активно поглощаются сердцем при ATTR-амилоидозе, тогда как при AL-амилоидозе не поглощаются вообще или поглощаются в минимальных количествах [2]. Это позволяет диагностировать ATTR-КМП на ранних стадиях (Таблица 7). Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) позволяет дифференцировать амилоидоз от патологии сердца другой этиологии [15].

БИОМАРКЕРЫ

У больных с амилоидозом необходимо определять уровни тропонина T/I и N-концевого предшественника мозгового натрийуретического фактора (NT-proBNP) [6]. NT-proBNP более 1800 нг/л, тропо-

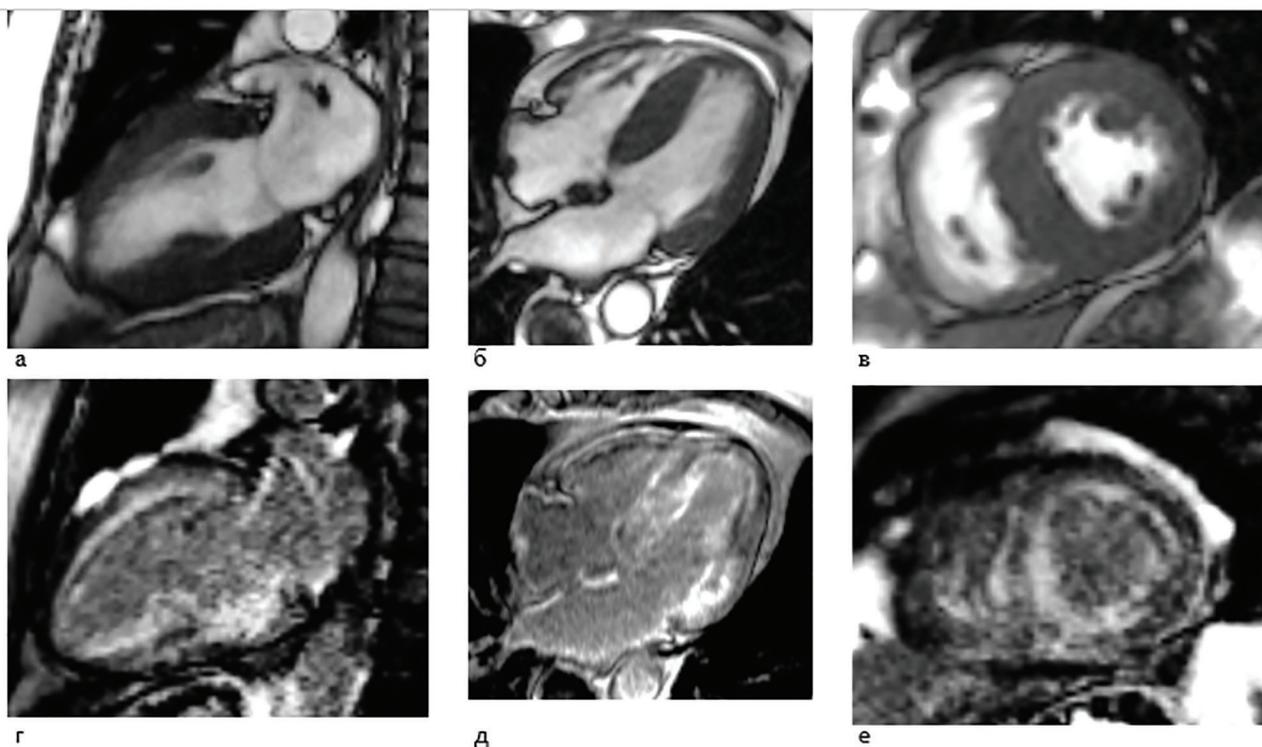


Рисунок 4. МРТ сердца у больных с амилоидной кардиомиопатией.

А-В. Методика кино-МРТ, диастола, без введения контрастного препарата. У пациента наблюдается концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ, не связанная с другой патологией сердца. **Г-Е.** Методика МРТ с контрастированием в отсроченную фазу (LGE). Диффузное субэндокардиальное контрастирование во всех сегментах миокарда ЛЖ (из архива Устюжанина Д.В.)

Figure 4. MRI of a patient with cardiac amyloidosis (photos from the archive Dr Ustyuzhanin D.V.)

нин Т более 0,025 нг/мл являются неспецифичными, но самыми информативными на сегодняшний день показателями тяжести амилоидоза сердца [5]. Уровень NT-proBNP <332 нг/л практически исключает наличие амилоидной КМП. При повышении тропонина и NT-proBNP без соответствующих причин

необходимо исключить амилоидоз сердца [15]. Снижение уровня NT-proBNP — кардиологический критерий ответа на терапию и ремиссии (Таблица 8) [6]. Недавно было показано диагностическое значение нового биомаркера — циркулирующего ретинол-связывающего протеина 4 [15].

Таблица 7. Радиоизотопы для визуализации TTR-амилоида в сердце [Maurer, M.S., et al., Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail.* 2019; 12(9): p. e006075].

Table 7. Radioisotopes for Imaging TTR-Amyloid in the Heart

Радиоизотоп/ Radio-tracer	Метод Визуализации/ Imaging Modality	Место накопления изотопа/ Mechanism of Uptake	Тип амилоида, при котором накапливается изотоп/ Amyloid Subtype Uptake	Цель применения/ Imaging Capability	Особенности/ Considerations
Изотопы, накапливающиеся в костях, в первую очередь используемые в США/ Bone avid tracers primarily used in the United States					
^{99m} Tc-PYP	ПС/ОФЭКТ / Planar/SPECT	Кости/ Bone tracer	ATTR-КМП/ ATTR-СМ	Диагностика, в том числе ранняя/ Diagnostic; possibly early detection	Небольшое накопление при AL-амилоидозе, меньше — при ATTR-КМП/ Some uptake in patients with AL amyloidosis, less than ATTR amyloidosis
Изотопы, накапливающиеся в костях, в первую очередь используемые за пределами США/ Bone avid tracers primarily used outside the United States					
^{99m} Tc-DPD ^{99m} Tc-HMDP	ПС/ОФЭКТ / Planar/SPECT	Кости/ Bone tracer	ATTR-КМП/ ATTR-СМ	Диагностика, в том числе ранняя/ Diagnostic; possibly early detection	Небольшое накопление при AL-амилоидозе, меньше — при ATTR-КМП/ Some uptake in patients with AL amyloidosis, less than ATTR amyloidosis
Амилоид-связывающие радиоизотопы/ Amyloid-binding radiotracers					
¹¹ C-PIB	ПЭТ/ PET	Депозиты амилоида/ Amyloid deposits	ATTR-КМП, AL-амилоидоз/ ATTR-СМ, AL amyloidosis	Возможно количественное определение амилоида, мониторинг течения заболевания/ Possibly quantitation of amyloid burden, disease monitoring	Короткий период полувыведения, дорогой изотоп, похожий на изотоп для ОФЭКТ/ Short half-life, expensive isotope relative to SPECT tracers
¹⁸ F-флорбетапир	ПЭТ/ PET	Депозиты амилоида/ Amyloid deposits	ATTR-КМП, AL-амилоидоз/ ATTR-СМ, AL amyloidosis	Возможна ранняя диагностика, количественное определение амилоида, мониторинг течения заболевания/ Possibly early detection, quantitation, and disease monitoring	Дорогой изотоп, похожий на изотоп для ОФЭКТ/ Expensive isotope relative to SPECT tracers
¹⁸ F-флорбетабен	ПЭТ/ PET	Депозиты амилоида/ Amyloid deposits	ATTR-КМП, AL-амилоидоз/ ATTR-СМ, AL amyloidosis	Возможна ранняя диагностика, количественное определение амилоида, мониторинг течения заболевания/ Possibly early detection, quantitation, and disease monitoring	Дорогой изотоп, похожий на изотоп для ОФЭКТ/ Expensive isotope relative to SPECT tracers
¹⁸ F-NaF	ПЭТ/ PET	Кости/ Bone tracer	Вероятно, ATTR-КМП/ Equivocal ATTR-СМ	Возможна ранняя диагностика, количественное определение амилоида, мониторинг течения заболевания/ Possibly early detection, quantitation, and disease monitoring	Нет накопления при AL-амилоидозе, возможно, накопление при ATTR-КМП/ No uptake in patients with AL amyloidosis, equivocal uptake in patients with ATTR-СМ

Примечание: ПС — планарная скintiграфия, ОФЭКТ (SPECT) — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПЭТ (PET) — позитронная (двухфотонная) эмиссионная томография; ^{99m}Tc-HMDP (^{99m}technetium hydroxymethylene diphosphonate) — меченный ^{99m}технецием гидрометилден дифосфонат; ¹¹C-PIB (¹¹C-Pittsburgh compound B) — меченное ¹¹м углеродом Питтсбургское соединение В; ¹⁸F-NaF — меченный ¹⁸фтором фторид натрия; ^{99m}Tc-PYP (^{99m}technetium pyrophosphate) — меченный ^{99m}технецием пиррофосфат; ^{99m}Tc-DPD (^{99m}technetium-3,5-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid) — меченная ^{99m}технецием дифосфоно-пропанодикарбоновая кислота; ATTR-КМП — транстретиновая амилоидная кардиомиопатия, ¹⁸F-флорбетапир — ¹⁸F-florbetapir, ¹⁸F-флорбетабен — ¹⁸F-florbetaben; ^{99m}Tc-PYP часто используется в США, ^{99m}Tc-HMDP — во Франции, ^{99m}Tc-DPD — в Великобритании и Италии, между собой они не сравнивались

Note: The tracers ^{99m}Tc-MDP and ^{99m}Tc-aprotinin are not recommended. ¹¹C-PIB indicates Pittsburgh compound B; ¹⁸F-NaF, sodium fluoride; ^{99m}Tc-DPD, ^{99m}technetium-3,5-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid; ^{99m}Tc-HMDP, hydroxymethylene diphosphonate; ^{99m}Tc-PYP, technetium pyrophosphate; 123I, iodine-123; AL, amyloid light chain; ATTR-СМ, transthyretin amyloidosis with predominant cardiomyopathy (either wild-type or hereditary); PET, positron emission tomography; and SPECT, single-photon emission computed tomography.

Таблица 8. Стадии амилоидоза сердца [14, 44, 62]
Table 8. Stages of cardiac amyloidosis [14, 44, 62]

Биомаркер/ Biomarker		Порог (*)/ Threshold (*)
Тропонин/ Troponin	Тропонин Т/ Troponin T	<0,035 мкг/л (0,05 нг/мл)/ <0,035 mcg/l (0,05 ng/ml)
	Тропонин I/ Troponin I	<0,1 мкг/л/ <0,1mcg/l
	hs-Тропонин Т/ hs-Troponin T	<77 нг/л/ <77 ng/l
Мозговой натриуретический пептид/ Brain natriuretic peptide	NT-ProBNP	<332 нг/л (3000 пг/мл)/ <332 ng/l (3000 pg/ml)
	BNP	<100 нг/л/ <100 ng/l

Стадия/ Stage	Определение/ Definition	Медиана выживаемости, месяцев (% в течение 4 лет*)/ Median survival, months (% over 4 years*)
I	Тропонин Т, Тропонин I, NT-proBNP ниже порогового уровня/ Troponin T, Troponin I, NT-proBNP < than threshold	26,4 (57%)
II	Или Тропонин Т выше порогового уровня, или Тропонин I выше порогового уровня, или NT-proBNP выше порогового уровня/ or Troponin T > than threshold, or Troponin I > than threshold, or NT-proBNP > than threshold	10,5 (42%)
III	Тропонин Т выше порогового уровня или Тропонин I выше порогового уровня, И NT-proBNP выше порогового уровня/ Troponin T > than threshold, or Troponin I > than threshold, AND NT-proBNP > than threshold	3,5 (18%)

Примечание: * — для АТТР-амилоидоза; NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида (N-terminal of the prohormone brain natriuretic peptide); hs — высокочувствительный (high sensitive)

Диагностика амилоидоза сердца

«Золотым стандартом» диагностики амилоидоза является гистологическое исследование с окраской Конго красным и последующим исследованием в поляризованном свете (Рисунок 5). При системных формах амилоидоза в качестве скрининговых биопсий исследуют подкожную жировую клетчатку и эндоскопические биоптаты желудочно-кишечного тракта. В случае отрицательного или сомнительного результата скрининговой биопсии осуществляется забор материала из клинически пораженного органа. Чувствительность биопсии миокарда около 100%, подслизистого слоя прямой кишки — 75-85%, слюнных желез — 58%, абдоминальной подкожной жировой клетчатки — 75% (79-100% при AL-амилоидозе, у образцов >700 мм² — 100%). Частота тяжелых осложнений (в том числе перфорации правого желудка, тампонады сердца) при эндомикардиальной биопсии составляет 1%, в связи с чем ее не нужно проводить, если амилоид выявлен в биоптатах другой локализации [5].

При подтверждении наличия депозитов амилоида в ткани необходимо типирование амилоида с пане-

лью антисывороток. Наиболее эффективным методом типирования является иммуногистохимическое исследование, основанное на реакции антител с белком-предшественником [5]. Более надежным, но менее доступным методом типирования является масс-спектрометрия, позволяющая идентифицировать конкретный белок [6].

Диагностика AL амилоидоза сердца

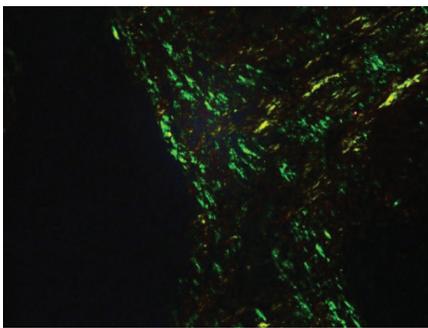
При подозрении на AL-амилоидоз необходим скрининг на наличие моноклональной гаммопатии и В-лимфоцитарной или плазмоклеточной дискразии (Рисунок 6). Выявить моноклональную гаммопатию можно с помощью электрофореза и иммунофиксации белков сыворотки крови и суточной мочи. Наиболее чувствительный и недорогой метод выявления моноклональной гаммопатии — Freelite-метод количественной оценки уровня свободных легких лямбда и каппа цепей иммуноглобулинов [5]. При наличии моноклональной гаммопатии необходима трепанобиопсия с подтверждением наличия плазмоклеточной/В-лимфоцитарной дискразии.



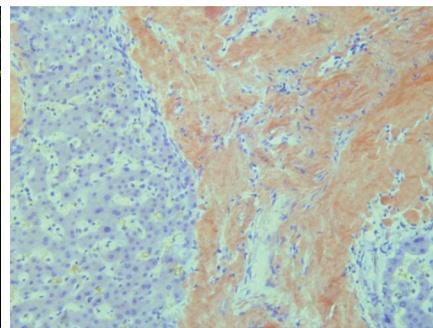
А



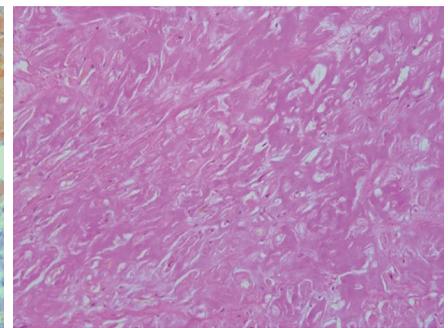
Б



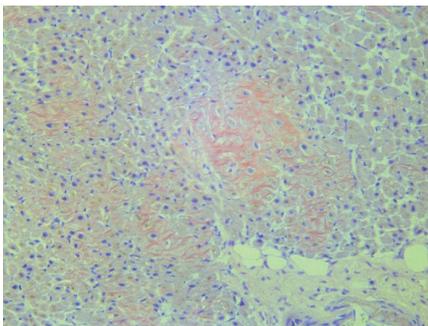
В



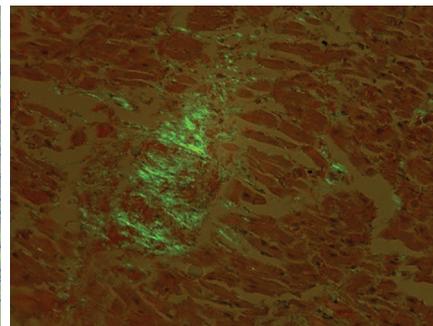
Г



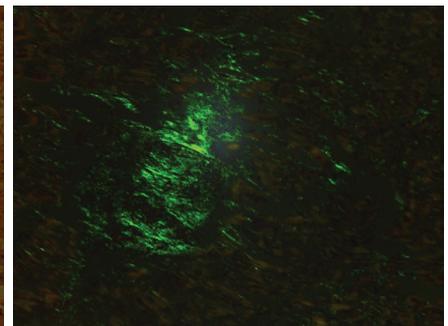
Д



Е



Ж



И

Рисунок 5. **А.** Массивные депозиты амилоида в печени, макропрепарат. **Б.** «Сальная селезенка», макропрепарат. **В-И** Микроскопическая картина амилоидоза. Для депозитов амилоида характерна способность к двойному лучепреломлению и дихроизму со свечением яблочно-зеленого и желтовато-зеленого цветов при исследовании окрашенных Конго красным препаратов в поляризованном свете. Микропрепараты с тканью печени, окраска Конго красным, $\times 20$: **В** – поляризованный свет, скрещенные поляроиды, **Г** – светлое поле. Микропрепараты с тканью сердца: **Д.** Скопления аморфных эозинофильных масс в интерстиции, окраска гематоксилин эозином, $\times 20$. **Е.** Конгофильные депозиты в интерстиции, окраска Конго красным, $\times 20$. **Ж, И.** Характерное яблочно-зеленое свечение депозитов амилоида при исследовании в поляризованном свете, разный угол скрещивания поляроидов, $\times 20$ (из архива Степановой Е.А.).

Figure 5. **A.** Massive deposits of amyloid in the liver, macropreparation. **B.** «Sebaceous spleen», macro preparation. **B-I** Microscopic picture of amyloidosis. Amyloid deposits are characterized by the ability to birefringence and dichroism with the glow of apple-green and yellowish-green colors when studying preparations stained with Congo red in polarized light. Micropreparations with liver tissue, Congo red staining, $\times 20$: **B** – polarized light, crossed polaroids, **G** – bright field. Micropreparations with heart tissue: **D.** Clusters of amorphous eosinophilic masses in the interstitium, stained with hematoxylin eosin, $\times 20$. **E.** Congo-phile deposits in the interstitium, stained with Congo red, $\times 20$. **F, I.** Characteristic apple-green glow of amyloid deposits when examined in polarized light, different crossing angle of polaroids, $\times 20$ (photos from the archive Dr Stepanova E.A.).



Рисунок 6. Алгоритм диагностики амилоидоза сердца [15]

ЭКГ — электрокардиограмма; ЭхоКГ — эхокардиография; МРТ — магнитно-резонансная томография; ЭМБ — эндомиокардиальная биопсия; ПКЖК — подкожная жировая клетчатка; MGUS — моноклональная гаммопатия неопределенного значения; ATTR-AC — ATTR-амилоидоз сердца, AC — амилоидоз сердца

Figure 6. Algorithm for the diagnosis of cardiac amyloidosis [15]

ECG — electrocardiogram; Echocardiography — echocardiography; MRI — magnetic resonance imaging; EMB — endomyocardial biopsy; SCF — subcutaneous fatty tissue; MGUS, monoclonal gammopathy of undetermined significance; ATTR-AC — ATTR-cardiac amyloidosis, AC — cardiac amyloidosis

У 20% пациентов с AL-амилоидозом имеется сопутствующая множественная миелома в момент диагностики, что связано с меньшей выживаемостью: 39% и 81% в течение 1 года при наличии и отсутствии соответственно. Для исключения множественной миеломы у пациентов с AL-амилоидозом необходима ПЭТ. Необходимо оценить клональность и злокачественность патологического клона клеток с помощью цитогенетического исследования и иммунофенотипирования, а также провести FISH-анализ (fluorescence in-situ hybridization). Самая частая цитогенетическая аномалия при AL-амилоидозе — транслокация t(11;14), выявляющаяся приблизительно у 40-60% пациентов. Наличие трисомии, делеции 17p или аномалии t(11;14) ассоциированы с неблагоприятным прогнозом [42].

Диагностика ATTR-амилоидоза

Для диагностики ATTR-амилоидоза могут использоваться сцинтиграфия, однофотонная эмиссионная томография с различными изотопами, которые позволяют неинвазивно с очень высокой специфичностью (>99%) и достаточной чувствительностью (86%) поставить диагноз и позволяют избежать эндомиокардиальной биопсии [43-45]. Предложена визуальная трехбалльная шкала оценки результатов сцинтиграфии по накоплению изотопа в миокарде: 0 — отсутствие накопления изотопа в миокарде, от 1 до 3 (grade) — увеличение накопления. Было показано, что умеренное поглощение ^{99m}Tc-DPD (grade 1)

может наблюдаться также при AA- и AАpoA1-амилоидозе, при диагностированном AL-амилоидозе часто может быть незначительное накопление изотопа (grade 1 и в 10% случаев — grade 2). Неинвазивно поставить диагноз ATTR-амилоидоза возможно по DPD-сцинтиграфии при умеренном и выраженном накоплении изотопа (grade 2-3) при отсутствии плазмноклеточной дискразии и свободных легких цепей иммуноглобулинов. Изменения при сцинтиграфии появляются до изменений при ЭхоКГ и могут рассматриваться как ранний признак ATTR-КМП (Рисунок 7) [43-45].

Биопсия подкожной клетчатки при ATTR-амилоидозе сопряжена с минимальным риском осложнений, но обладает чувствительностью 45% при мутантном и 15% при диком типе ATTR-амилоидоза. При отрицательном результате биопсии непораженных органов (подкожной клетчатки, костного мозга) и сохраняющемся подозрении на ATTR-амилоидоз сердца показана эндомиокардиальная биопсия [15]. При выявлении при сцинтиграфии или исследовании биоптатов признаков ATTR-амилоидоза, следует провести генетическое тестирование [15]. У пациентов с характерной клинической симптоматикой и семейным анамнезом для постановки диагноза ATTR-амилоидоза достаточно только генетического тестирования. Точная идентификация мутации помогает оценить прогноз и эффективность терапии [43, 46]. ATTR-амилоидоз сердца часто не диагностируют или ошибочно принимают за гипертрофическую или рестриктивную КМП или ХСНсФВ неизвестной этиологии. В Heart Failure Bridge Clinic (США) разработаны и внедрены критерии скрининга на амилоидоз

сердца при ХСНсФВ, и алгоритм его диагностики.

Критериями скрининга на амилоидоз являются:

1. Возраст ≥ 50 лет
2. Толщина межжелудочковой перегородки (Тмжп) ≥ 12 мм
3. Индекс масса тела (ИМТ) ≤ 30 кг/м²
4. Низкий вольтаж комплекса QRS на ЭКГ

5. Центральная или периферическая нейропатия, синдром запястного канала

При наличии ≥ 2 из этих критериев необходим диагностический поиск для исключения/подтверждения амилоидоза сердца (Рисунок 8). При использовании данного алгоритма амилоидоз сердца был диагностирован у 15% пациентов с ХСНсФВ [47].



Рисунок 7. Прогрессирование ATTR-амилоидозной кардиомиопатии [14]

ЭКГ — электрокардиограмма; ПНП — полинейропатия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ¹¹C-PIB — indicates Pittsburgh compound B; ^{99m}Tc-DPD — ^{99m}technetium-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid; ^{99m}Tc-HMDP — hydroxymethylene diphosphonate; ^{99m}Tc-PYP — technetium pyrophosphate

Figure 7. Progression of ATTR-amyloid cardiomyopathy [14]

ECG — electrocardiogram; PNP — polyneuropathy, CHF — chronic heart failure; ¹¹C-PIB — indicates Pittsburgh compound B; ^{99m}Tc-DPD — ^{99m}technetium-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid; ^{99m}Tc-HMDP — hydroxymethylene diphosphonate; ^{99m}Tc-PYP — technetium pyrophosphate

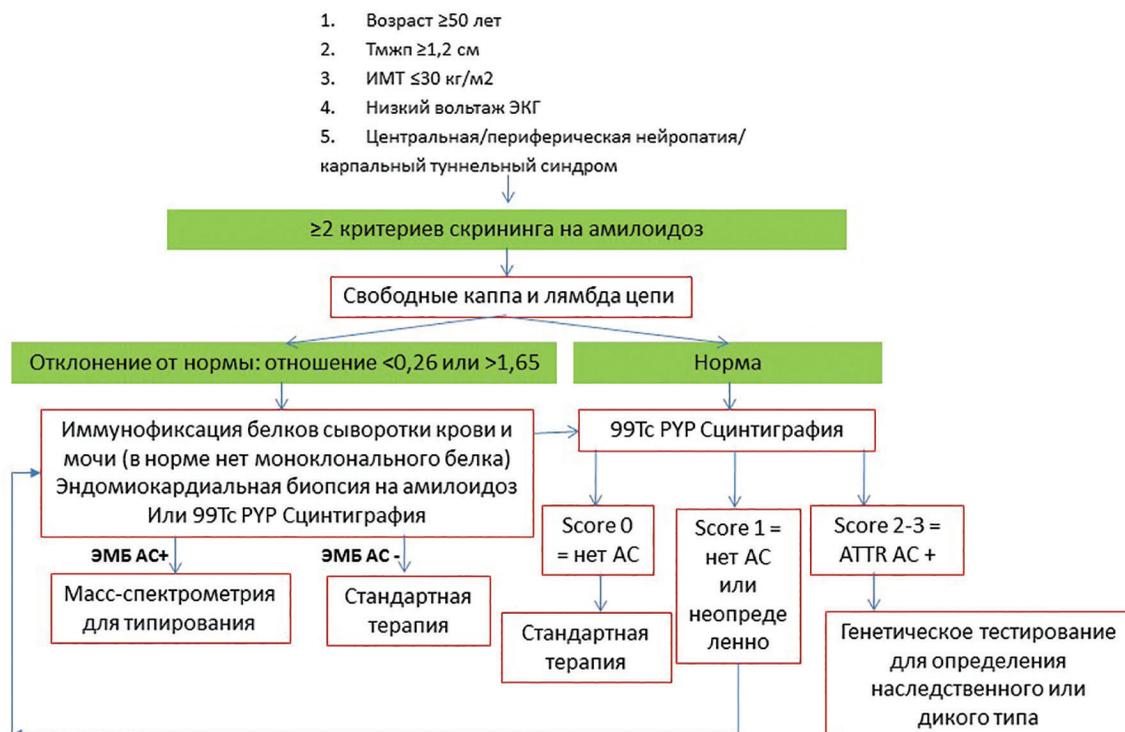


Рисунок 8. Алгоритм диагностики амилоидоза сердца при ХСНсФВ [43].

ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; ЭМБ АС — эндомиокардиальная биопсия на амилоидоз сердца; ^{99m}Tc-PYP — ^{99m}technetium pyrophosphate

Figure 8. Algorithm for the diagnosis of cardiac amyloidosis in CHFpEF [43].

CHFpEF — chronic heart failure with preserved ejection fraction; EMB AS — endomyocardial biopsy for cardiac amyloidosis; ^{99m}Tc-PYP — ^{99m}technetium pyrophosphate

Лечение амилоидоза

По современным представлениям, терапия любого типа амилоидоза делится на патогенетическую (антиамилоидную, направленную на уменьшение продукции или выведение белков-предшественников) и синдромальную [5].

Патогенетическое лечение АТТР-амилоидоза

В последние годы был достигнут огромный успех в лечении АТТР-амилоидоза. Основными направлениями терапии являются:

1. Подавление синтеза транстиретина (трансплантация печени; «выключатели» гена транстиретина)
2. Стабилизация транстиретина (тафамидис, дифлюнизал, зеленый чай, TTR-стабилизатор AG10)
3. Расщепление амилоидных фибрилл (доксциклин/таурдезоксихоловая кислота (TUDCA), моноклональный антитела) [48].

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ

Много лет единственным эффективным способом замедления прогрессирования наследственного АТТР-амилоидоза являлась трансплантация печени, в результате которой вместо мутантного начинает синтезироваться менее амилоидогенный дикий транстиретин. 10-летняя выживаемость после трансплантации печени достигает 70%. Но при этом часто продолжается прогрессирующее отложение амилоида в нервной системе и сердце за счет дикого транстиретина [6]. Трансплантация сердца при диком типе АТТР-амилоидоза очень редко сопровождается повторным накоплением амилоида, однако, в связи с преклонным возрастом, пациентов к ней прибегают редко [42].

СТАБИЛИЗАТОРЫ ТРАНСТИРЕТИНА

Стабилизаторы транстиретина (тафамидис и дифлюнизал) препятствуют диссоциации тетрамера транстиретина, что препятствует отложению амилоида в тканях.

ТАФАМИДИС

Тафамидис представляет собой производное бензоксазола, которое стабилизирует тетрамер транстиретина, замедляя формирование мономера, неправильный фолдинг и амилоидогенез. Подтверждена долгосрочная эффективность и безопасность тафамидиса в отношении замедления прогрессирования и улучшения выживаемости пациентов с АТТР-полинейропатией, с наследственной транстиретин-амилоидной кардиомиопатией и также КМП при «диком типе» АТТР-амилоидоза [49, 50]. Назначение тафамидиса следует рассмотреть у больных с кли-

нически явной ХСН вследствие АТТР амилоидоза (как наследственного, так и «дикого») для улучшения переносимости физических нагрузок, улучшения качества жизни и снижения частоты госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам и сердечно-сосудистой смертности [21].

ДИФЛЮНИЗАЛ

Дифлюнизал — нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) со способностью стабилизировать транстиретин. Показано снижение прогрессирования нейропатии в течение двух лет на фоне лечения дифлюнизалом по сравнению с плацебо, а также улучшение качества жизни. Побочные эффекты дифлюнизала такие же, как и у других НПВП [49].

ВЫКЛЮЧАТЕЛИ ГЕНА АТТР (TRANSTHYRETIN PROTEIN KNOCKDOWN (REDUCTION) AGENTS (GENE SILENCING))

Инотерсен (inotersen) и патизиран (patisiran) уменьшают на 75-81% синтез как дикого, так и мутантного транстиретина путем разрушения транстиретиновой мРНК (инотерсен — посредством ядерной RNaseH1 (рибонуклеаза H1), патизиран — посредством цитоплазматического РНК-индуцированного сайленсингового комплекса). Это приводит к замедлению или прекращению прогрессирования, а также появлению новых неврологических проявлений. Инотерсен может приводить к развитию тромбоцитопении, кровотечениям, гломерулонефриту, снижению функции почек и печени. Профиль безопасности патизирана более благоприятный [49]. Он может быть препаратом выбора у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), получающих антикоагулянты [48].

Дальнейшие направления исследований терапии АТТР-амилоидоза

В будущем целесообразно снижение стоимости терапии тафамидисом, продолжение исследования дифлюнизала, изучение комбинации таурурдезоксихоловой кислоты (TUDCA) с доксициклином, которая оказывает влияние на разрушение амилоидных масс, изучение новых селективных стабилизаторов транстиретина (эпигаллокатехин-3-галлат (epigallocatechin-3-gallate — EGCG — катехин из зеленого чая), AG-10, CHF5074 (производное НПВП, не блокирующее циклооксигеназу и не имеющее соответствующих побочных эффектов), изучение моноклональных антител к неправильно свернутому транстиретину (PRX004), второго поколения «выключателей» (silencers) гена транстиретина (AKCEA-TTR-LRx, vutrisiran — ALNNTTRsc02) [21], комбинации стабилизаторов и «выключателей» гена транстиретина [49].

Патогенетическое лечение AL-амилоидоза

Для прекращения синтеза легких цепей иммуноглобулинов используют [5, 51] различные химиотерапевтические препараты (алкилирующие агенты, стероиды, ингибитор протеасом — бортезомиб) и/или иммуномодулирующие препараты в комбинации с трансплантацией аутологичных стволовых клеток. Режимы терапии аналогичны тем, которые используются при множественной миеломе, но как правило, с использованием дексаметазона [13, 51]. Мелфалан в сочетании с преднизолоном или дексаметазоном в большой дозе тоже дает хороший результат, но может приводить к развитию острого лейкоза или миелодисплазии. После достижения ремиссии у 20% больных (без тяжелой коморбидной патологии) применяют высокодозную химиотерапию с последующим введением аутологичных стволовых клеток крови. Последующее назначение факторов роста может приводить к усилению ХСН и гипотензии. Введение стволовых клеток может быть ассоциировано с развитием желудочковых аритмий вследствие токсического влияния криопротективного диметилсульфоксида [51]. Новые препараты иксазомиб, карфилзомиб имеют ряд преимуществ по сравнению с бортезомибом, но в настоящее время их доказательная база ограничена [13].

Антиамилоидный эффект продемонстрировал также доксициклин *in vivo* и *in vitro*. Его добавление к стандартной терапии при AL-амилоидозе сердца снижало краткосрочную летальность. В настоящее время проводится международное исследование III фазы, в котором сравнивается эффективность бортезомиба с доксициклином по сравнению со стандартной схемой терапии (NCT03474458) [48].

РНК-интерферирующий препарат (ресувиран) в исследовании III фазы приводил к повышению смертности у пациентов с амилоидной КМП (ENDEAVOUR; NCT02319005), в связи с чем исследование было прекращено [48].

При изолированном поражении сердца у молодых пациентов возможна ортотопическая трансплантация сердца (годовая выживаемость — 50-89,5%, 5-летняя выживаемость составляет 20-65%), при сочетании с высокодозной химиотерапией (годовая выживаемость достигает 75%) [51]. Показания — достижение хорошей гематологической ремиссии, но сохранение тяжелой СН. Противопоказания — диарея (потеря веса, мальабсорбция), вовлечение автономной нервной системы, нарушение нутритивного статуса, поражение ЖКТ, почек, респираторного тракта [48].

Рекомендуемая стратегия лечения AL-КМП включает 3 степени [48]:

1) Индукция химиотерапии, которая в большинстве случаев включает бортезомиб-содержащие схемы, направленные на минимизацию или прекращение продукции легких цепей иммуноглобулинов.

2) Трансплантация сердца через, как правило, 6 месяцев для обеспечения сердечно-сосудистой стабильности для высокодозной химиотерапии.

3) Высокодозная терапия мелфаланом с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток еще через 6 месяцев после второй ступени.

НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ AL-АМИЛОИДОЗА

Даратумумаб — моноклональное антитело к CD38 (кластер дифференцировки 38). У 129 пациентов с рефрактерным AL-амилоидозом на фоне лечения этим препаратом отмечен хороший гематологический ответ без значительного токсического влияния [42]. Венетоклак, ингибитор BCL-2 (B-cell lymphoma 2 protein/протеин В-клеточной лимфомы 2), недавно начал применяться при множественной миеломе, особенно при наличии мутации t(11;14), которая также встречается при AL-амилоидозе [42].

Патогенетическое лечение AA-амилоидоза

Патогенетическая терапия AA-амилоидоза включает в себя лечение основного заболевания в соответствии с клиническими рекомендациями и лечение, направленное на амилоидные отложения. У пациентов с имеющимся AA-амилоидозом цитостатики позволяют добиться клинического улучшения, у части пациентов предотвращают или замедляют развитие почечной недостаточности и улучшают прогноз.

Лечение, направленное на амилоидные отложения

Тоцилизумаб, моноклональное антитело к интерлейкину-6, оказалось эффективным в снижении уровня циркулирующего белка SAA и контроле прогрессирования амилоидоза при некоторых заболеваниях суставов. Эффект не зависит от основного заболевания [34]. Диметилсульфоксид является производной молекулы внутриклеточного липопротеина низкой плотности, вызывает резорбцию амилоида [34]. Необходимо его использование в высоких дозах (не менее 10 г/сут), что ограничено из-за крайне неприятного запаха [5]. Эпродизат — это низкомолекулярная молекула, похожая на гепарансульфат. Конкурентно связываясь с гликозамингликанами, он ингибирует полимеризацию амилоидных фибрилл и предотвращает стабилизацию отложений амилоида [52].

Гепарин может замедлять прогрессирование AA-амилоидоза, разрушая стабилизирующие связи между гликозамингликанами и SAA в отложениях, аналогично действию эпродизата [53]. Статины также могут оказывать положительное влияние посредством ингибирования пути изопреноида путем специфической блокировки фарнезилтрансферазы [54].

Фибриллекс — новый препарат, способствующий резорбции и разрушению амилоида. Его применение оправдано в качестве дополнения к терапии основного заболевания или к лечению колхицином [5].

Новые терапевтические мишени

R-1-[6-[R-2-carboxy-pyrrolidin-1-yl]-6-oxo-hexanoyl]pyrrolidine-2-carboxylic acid (СРНРС) — небольшая молекула, способная связываться с двумя субъединицами сывороточного амилоидного Р-компонента (SAP), уменьшая тем самым его сывороточную концентрацию. У 31 пациента с амилоидозом показано его положительное влияние на функцию почек без значительных побочных эффектов [55].

Антитело к SAP, дезамизумаб, безопасен и уменьшает количество амилоида в печени, хотя не показал влияния на депозиты амилоида в сердце и почках [42].

Моноклональные антитела к амилоиду (11-1F4), которые опсонизируют фибриллы и облегчают их удаление, показали положительный кардиальный ответ у 8 из 12 пролеченных пациентов [56].

На моделях мышцей показана возможность подавления транскрипции SAA-белка антисмысловыми олигонуклеотидами, что приводило к снижению уровня SAA в крови на 50% и значительному уменьшению отложений амилоида [56]. Также на моделях мышцей кладоновая кислота продемонстрировала возможность профилактики и лечения амилоидоза [57].

Синдромальная терапия

Синдромальная терапия амилоидоза направлена на уменьшение выраженности симптомов и признаков СН, лечение нарушений ритма и проводимости, коррекцию артериальной гипертензии и гипотензии и др. (Таблица 9).

Таблица 9. Синдромальная терапия амилоидоза сердца [58]

Table 9. Syndromic therapy of cardiac amyloidosis [63]

Клиническая ситуация/ Clinical situation	Лекарственный препарат/ Medicine	Примечание/ Note
Задержка жидкости, отеочный синдром, ортопноэ/ Fluid retention, edema syndrome, orthopnea	Петлевой диуретик, часто в сочетании с антагонистом минералокортикоидных рецепторов/ A loop diuretic, often in combination with a mineralocorticoid receptor antagonist	Тщательная титрация дозы, предотвращение гиповолемии/ Careful dose titration, prevention of hypovolemia
Суправентрикулярные аритмии (фибрилляция / трепетания предсердий)/ Supraventricular arrhythmias (atrial fibrillation / flutter)	β -адреноблокатор/ β -blocker	Показан только в случае тахикардии, в большинстве случаев следует избегать из-за ЧСС-опосредованного поддержания сердечного выброса/ Indicated only in cases of tachycardia, in most cases should be avoided due to heart rate-mediated maintenance of cardiac output
	Амиодарон/ Amiodarone	Как правило, хорошо переносится. Способен поддерживать синусовый ритм/ Generally, well tolerated. Able to maintain sinus rhythm
	Верапамил, дилтиазем/ Verapamil, diltiazem	Противопоказаны, т.к. быстро развивается токсическое действие из-за связывания с амилоидными фибриллами/ Contraindicated, because toxic effect develops rapidly due to binding to amyloid fibrils
	Дигоксин/ Digoxin	Противопоказан в связи с возможностью быстрого развития гликозидной интоксикации из-за связывания с амилоидными фибриллами/ Contraindicated due to the possibility of rapid development of glycosidic intoxication due to binding to amyloid fibrils
	Антикоагулянтная терапия/ Anticoagulant therapy	Следует назначать даже при синусовом ритме или низкой сумме баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ VASC из-за высокого риска тромбоза предсердий/ Should be administered even with sinus rhythm or low CHA ₂ DS ₂ VASC score due to high risk of atrial thrombosis
Удлинение интервала QT/ Prolongation of the QT interval		Необходимо с особой осторожностью назначать препараты, удлиняющие интервал QT, с тщательным мониторингом его продолжительности, в т.ч. антипсихотики (галоперидол, кветиапин, оланзапин), трициклические антидепрессанты (амитриптилин, нортриптилин, циталопрам), противорвотные средства (метоклопрамид, ондансетрон), антибиотики (ципрофлоксацин, азолы)/ It is necessary with extreme caution to prescribe drugs that prolong the QT interval with careful monitoring of its duration, incl. antipsychotics (haloperidol, quetiapine, olanzapine), tricyclic antidepressants (amitriptyline, nortriptyline, citalopram), antiemetics (metoclopramide, ondansetron), antibiotics (ciprofloxacin, azoles)

Лечение ХСН

Основой лечения ХСН при амилоидозе являются низкосольная диета, петлевые диуретики (предпочтительно с высокой биодоступностью — торасемид и буметанид) и антагонисты минералкортикоидных рецепторов. При тяжелой ХСН и/или нефротическом синдроме часто требуются большие дозы диуретиков для поддержания эуволемии. Однако это может привести к недополнению уменьшенного в размере и ригидного ЛЖ со снижением сердечного выброса и развитием гипотонии, головокружения, обмороков и преренального острого повреждения почек. В связи с этим крайне важно оценивать баланс между поступлением и выведением жидкости и тщательно титровать дозу диуретиков [6].

Нет отдельной доказательной базы по применению ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II, антагонистов рецепторов ангиотензина II и ингибиторов неприлизина (АРНИ) у больных с амилоидозом сердца. Эти препараты могут плохо переноситься вследствие развития гипотонии (вероятно, за счет сопутствующей дисфункции автономной нервной системы), в связи чем пациентам с ХСН на фоне амилоидоза их необходимо назначать с большой осторожностью и тщательно титровать дозу.

Пациенты с амилоидозом обычно плохо переносят бета-блокаторы, особенно в высоких дозах и с альфа-блокирующим действием, т.к. они уменьшают частоту сердечных сокращений и, следовательно, сердечный выброс и артериальное давление. На поздних стадиях могут быть полезными компрессионные чулки и мидодрин.

Недигидропиридиновые антагонисты кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем) при амилоидозе противопоказаны в связи с их накоплением в амилоидных структурах, что может приводить к развитию блокад сердца.

Механическая поддержка кровообращения при амилоидозе сердца технически выполнима, но имеет невысокий класс рекомендаций (IIB). Двухлетняя выживаемость больных с амилоидозом сердца на фоне механической поддержки кровообращения хуже, чем без амилоидоза, но у некоторых больных может являться успешным «мостом к трансплантации» сердца [5].

Лечение аритмий

Из-за возможности аккумуляции амилоидом токсической дозы с развитием парадоксальных реакций больным с амилоидозом противопоказано назначение сердечных гликозидов [5].

Из антиаритмических препаратов для восстановления синусового ритма при пароксизмальной форме ФП при амилоидозе относительно безопасен только амиодарон. Стратегия контроля ритма у этих больных может иметь меньшее значение, чем в общей

популяции, поскольку вклад предсердий в наполнение желудочков минимален или отсутствует.

У некоторых больных из-за высокого риска фатальных тахикардий показана абляция и/или имплантация кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД). Данные о результатах катетерной абляции при амилоидозе сердца ограничены. Отдаленные результаты ее, вероятно, хуже, чем у больных без амилоидоза. Если ожидаемая продолжительность жизни менее 1 года, для первичной профилактики внезапной смерти ИКД не рекомендуется. Внезапная смерть при амилоидной кардиомиопатии часто обусловлена электромеханической диссоциацией, что также является аргументом для отказа от установки ИКД у этих больных. Для вторичной профилактики ИКД должен рассматриваться индивидуально у пациентов с частой неустойчивой или устойчивой желудочковой тахикардией.

У пациентов с тяжелым амилоидозом сердца повышен риск развития внутрисердечных тромбов. Тромбоз левого предсердия был выявлен у 33% пациентов с АТТН-КМП при чреспищеводной ЭхоКГ, большинство из которых получали антикоагулянты [5]. В связи с высоким тромботическим риском при амилоидозе сердца следует назначить антикоагулянтную терапию (варфарин или пероральные антикоагулянты, не являющиеся антагонистами витамина К). Они показаны не только при внутрисердечных тромбозах, ФП (независимо от количества баллов по шкале CHA2DS2-VASc), предсердных аритмиях, но и при синусовом ритме при эхокардиографических признаках механической дисфункции левого предсердия [5]. При AL-амилоидозе нередко встречается дефицит X фактора свертывания, геморагии, и поэтому назначать антикоагулянты необходимо с осторожностью [5, 59, 60].

Лечение нарушений проводимости

Блокады сердца, синдром слабости синусового узла, хронотропная недостаточность часто встречаются при амилоидозе сердца и требуют имплантации постоянного водителя ритма. Постоянная правожелудочковая апикальная кардиостимуляция может приводить к межжелудочковой диссинхронии и дальнейшему снижению ударного объема и сердечного выброса. В связи с этим предпочтение отдается бивентрикулярной стимуляции. При развитии ХСН может быть увеличен нижний предел частоты стимуляции для поддержания сердечного выброса.

Лечение ортостатической гипотензии

Для лечения ортостатической гипотензии рекомендуют назначение минералокортикоидов или глюкокортикоидов для постоянного приема, однако это увеличивает риск декомпенсации СН [5].

Заключение

Понимание патогенеза привело к успехам в диагностике и лечении всех форм амилоидоза, в том числе амилоидоза сердца. Для своевременной диагностики крайне важна клиническая настороженность кардиологов в отношении возможности амилоидоза сердца. Скрининг на амилоидоз необходимо проводить при ХСН неясной этиологии, идиопатической ФП, наличии низкого вольтажа зубцов ЭКГ, особенно в сочетании с толщиной миокарда левого желудочка 12 мм и более, протеинурии, хронической болезни почек 4-5 стадии, артериальной гипотензии и легочной гипертензии. Ранняя диагностика позволяет достичь наилучших результатов лечения, в связи с чем заболевание, ранее считавшееся безнадежным, возможно, скоро станет излечимым или, по крайней мере, медленно прогрессирующим состоянием.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Е.В. Резник (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>): разработка дизайна обзора; написание текста рукописи; обзор публикаций по теме статьи; взаимодействие с редакцией в процессе подготовки публикации к печати

Т.Л. Нгуен (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8856-4542>): написание текста рукописи; обзор публикаций по теме статьи

Е.А. Степанова (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-5858>): научная консультация, редактирование рукописи, исправления в процессе написания рукописи, предоставление морфологического иллюстративного материала, комментарии к нему

Д.В. Устюжанин (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0402-3977>): научная консультация, редактирование рукописи, исправления в процессе написания рукописи, предоставление иллюстративного материала магнитно-резонансной томографии, комментарии к нему

И.Г. Никитин (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>): научная консультация, редактирование рукописи, общее руководство исследовательским коллективом

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication.

E.V. Reznik (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>): review design development; writing the text of the manuscript; review of publications on the topic of the article; interaction with the editors in the process of preparing a publication for printing

T.L. Nguyen (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8856-4542>): writing the text of the manuscript; review of publications on the topic of the article

E.A. Stepanova (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-5858>): scientific consultation, editing the manuscript, corrections in the process of writing the manuscript, providing morphological illustrative material, comments on it

D.V. Ustyuzhanin (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0402-3977>): scientific consultation, editing the manuscript, corrections in the process of writing the manuscript, providing illustrative material for magnetic resonance imaging, comments on it

I.G. Nikitin (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>): scientific consultation, manuscript editing, general supervision of the research team

Список литературы/References:

- Hassan, W., et al., Amyloid heart disease. New frontiers and insights in pathophysiology, diagnosis, and management. *Tex Heart Inst J*, 2005. 32(2): p. 178-84.
- Falk, R.H., et al., AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2016. 68(12): p. 1323-41.
- Mishra, S., et al., Human amyloidogenic light chain proteins result in cardiac dysfunction, cell death, and early mortality in zebrafish. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013. 305(1): p. H95-103.
- Benson, M.D., et al., Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*, 2018. 25(4): p. 215-219.
- Лысенко (Козловская), Л.В., В.В. Рамеев, and С.В. Моисеев, Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. *Клиническая фармакология и терапия*, 2020. 29(1): p. 13-24.
Lysenko (Kozlovskaya) L.V., Rameev V.V., Moiseev S.V. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Therapy* 2020;29(1):13-24. DOI 10.32756/0869-5490-2020-1-13-24 [in Russian]
- Karafiatova, L. and T. Pika, Amyloid cardiomyopathy. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2017. 161(2): p. 117-127.
- Fontana, M., et al., Myocardial Amyloidosis: The Exemplar Interstitial Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019. 12(11 Pt 2): p. 2345-2356.
- Pinney, J.H., et al., Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br J Haematol*, 2013. 161(4): p. 525-32.
- Gilstrap, L.G., et al., Epidemiology of Cardiac Amyloidosis-Associated Heart Failure Hospitalizations Among Fee-for-Service Medicare Beneficiaries in the United States. *Circ Heart Fail*, 2019. 12(6): p. e005407.
- Резник, Е.В., et al., Хроническая сердечная недостаточность у больных с системным амилоидозом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. in press.
Reznik E.V., Stepanova E.A., Nguyen T.L. et al. Chronic heart failure in patients with systemic amyloidosis. *Cardiovascular therapy and prevention*. In press [in Russian].
- Desport, E., et al., AL amyloidosis. *Orphanet J Rare Dis*, 2012. 7: p. 54.
- Bird, J., et al., UK Myeloma Forum (UKMF) and Nordic Myeloma Study Group (NMSG): guidelines for the investigation of newly detected M-proteins and the management of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Br J Haematol*, 2009. 147(1): p. 22-42.
- Kastritis, E. and M.A. Dimopoulos, Recent advances in the management of AL Amyloidosis. *Br J Haematol*, 2016. 172(2): p. 170-86.
- Quarta, C.C., et al., The amyloidogenic V122I transthyretin variant in elderly black Americans. *N Engl J Med*, 2015. 372(1): p. 21-9.
- Maurer, M.S., et al., Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail*, 2019. 12(9): p. e006075.
- Gillmore, J.D., et al., Guidelines on the diagnosis and investigation of AL amyloidosis. *Br J Haematol*, 2015. 168(2): p. 207-18.
- Donnelly, J.P. and M. Hanna, Cardiac amyloidosis: An update on diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med*, 2017. 84(12 Suppl 3): p. 12-26.
- Hou, X., M.I. Aguilar, and D.H. Small, Transthyretin and familial amyloidotic polyneuropathy. Recent progress in understanding the molecular mechanism of neurodegeneration. *FEBS J*, 2007. 274(7): p. 1637-50.

19. Sekijima, Y., J.W. Kelly, and S. Ikeda, Pathogenesis of and therapeutic strategies to ameliorate the transthyretin amyloidoses. *Curr Pharm Des*, 2008. 14(30): p. 3219-30.
20. Gonzalez-Lopez, E., et al., Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*, 2015. 36(38): p. 2585-94.
21. Seferovic, P.M., et al., Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*, 2019.
22. Damy, T., et al., Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *Eur Heart J*, 2016. 37(23): p. 1826-34.
23. Galat, A., et al., Aortic stenosis and transthyretin cardiac amyloidosis: the chicken or the egg? *Eur Heart J*, 2016. 37(47): p. 3525-3531.
24. Castano, A., et al., Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J*, 2017. 38(38): p. 2879-2887.
25. Lopez-Sainz, A., et al., Prevalence of cardiac amyloidosis among elderly patients with systolic heart failure or conduction disorders. *Amyloid*, 2019. 26(3): p. 156-163.
26. Гудкова, А.Я., Е.Н. Семернин, and А.А. Полякова, Спектр мутаций в гене транстретина в когорте пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Трансляционная Медицина*, 2016. 3(1): p. 34-38.
Gudkova A.Y., Semernin E.N., Polyakova A.A. et al. The spectrum of mutations of the transthyretin gene in a cohort of patients with chronic heart failure. *Translational Medicine*. 2016;3(1):34-38. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2016-3-1-34-38>. [in Russian].
27. Johnson, S.M., et al., The transthyretin amyloidoses: from delineating the molecular mechanism of aggregation linked to pathology to a regulatory-agency-approved drug. *J Mol Biol*, 2012. 421(2-3): p. 185-203.
28. Ando, Y., et al., Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*, 2013. 8: p. 31.
29. Rapezzi, C., et al., Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. *Eur Heart J*, 2013. 34(7): p. 520-8.
30. Sekijima, Y., et al., The current status of the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS) in Japan. *Amyloid*, 2019. 26(sup1): p. 61-62.
31. Damy, T., et al., Transthyretin cardiac amyloidosis in continental Western Europe: an insight through the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS). *Eur Heart J*, 2019.
32. Plante-Bordeneuve, V., et al., The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS) registry: design and methodology. *Curr Med Res Opin*, 2013. 29(1): p. 77-84.
33. Coelho, T., M.S. Maurer, and O.B. Suhr, THAOS — The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. *Curr Med Res Opin*, 2013. 29(1): p. 63-76.
34. Real de Asua, D., et al., Systemic AA amyloidosis: epidemiology, diagnosis, and management. *Clin Epidemiol*, 2014. 6: p. 369-77.
35. Leone, O., et al., Amyloid deposition as a cause of atrial remodelling in persistent valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2004. 25(14): p. 1237-41.
36. Rocken, C., et al., Atrial amyloidosis: an arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation. *Circulation*, 2002. 106(16): p. 2091-7.
37. Neben-Wittich, M.A., et al., Obstructive intramural coronary amyloidosis and myocardial ischemia are common in primary amyloidosis. *Am J Med*, 2005. 118(11): p. 1287.
38. Резник, Е.В., Г.Е. Гендлин, Г.И. Сторожак, Эхокардиография в практике кардиолога. Москва, Практика; 2013. 212 с.
Reznik E.V., Gendlin G.E., Storozhakov G.I. Echocardiography in the practice of a cardiologist. Moscow: Practice; 2013. 212p. [in Russian].
39. Fontana, M., et al., Cardiovascular magnetic resonance for amyloidosis. *Heart Fail Rev*, 2015. 20(2): p. 133-44.
40. Kwong, R.Y., et al., Characterization of Cardiac Amyloidosis by Atrial Late Gadolinium Enhancement Using Contrast-Enhanced Cardiac Magnetic Resonance Imaging and Correlation With Left Atrial Conduit and Contractile Function. *Am J Cardiol*, 2015. 116(4): p. 622-9.
41. Banyersad, S.M., et al., T1 mapping and survival in systemic light-chain amyloidosis. *Eur Heart J*, 2015. 36(4): p. 244-51.
42. Strouse, C., et al., Approach to a patient with cardiac amyloidosis. *J Geriatr Cardiol*, 2019. 16(7): p. 567-574.
43. Park, G.Y., et al., Diagnostic and Treatment Approaches Involving Transthyretin in Amyloidogenic Diseases. *Int J Mol Sci*, 2019. 20(12).
44. Caobelli, F., et al., Quantitative (99m)Tc-DPD SPECT/CT in patients with suspected ATTR cardiac amyloidosis: Feasibility and correlation with visual scores. *J Nucl Cardiol*, 2019.
45. Yamamoto, H. and T. Yokochi, Transthyretin cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and treatment. *ESC Heart Fail*, 2019. 6(6): p. 1128-1139.
46. Gopal, D.M., F.L. Ruberg, and O.K. Siddiqi, Impact of Genetic Testing in Transthyretin (ATTR) Cardiac Amyloidosis. *Curr Heart Fail Rep*, 2019. 16(5): p. 180-188.
47. Fajardo, J., et al., Clinical pathway to screen for cardiac amyloidosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Amyloid*, 2019. 26(sup1): p. 166-167.
48. Manolis, A.S., et al., Cardiac amyloidosis: An underdiagnosed/underappreciated disease. *Eur J Intern Med*, 2019. 67: p. 1-13.
49. Gertz, M.A., et al., Advances in the treatment of hereditary transthyretin amyloidosis: A review. *Brain Behav*, 2019. 9(9): p. e01371.
50. Maurer, M.S., et al., Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 2018. 379(11): p. 1007-1016.
51. Wechalekar, A.D., et al., Guidelines on the management of AL amyloidosis. *Br J Haematol*, 2015. 168(2): p. 186-206.
52. Dember, L.M., et al., Eprodisate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis. *N Engl J Med*, 2007. 356(23): p. 2349-60.
53. Zhu, H., J. Yu, and M.S. Kindy, Inhibition of amyloidosis using low-molecular-weight heparins. *Mol Med*, 2001. 7(8): p. 517-22.
54. van der Hilst, J.C., et al., Lovastatin inhibits formation of AA amyloid. *J Leukoc Biol*, 2008. 83(5): p. 1295-9.
55. Gillmore, J.D., et al., Sustained pharmacological depletion of serum amyloid P component in patients with systemic amyloidosis. *Br J Haematol*, 2010. 148(5): p. 760-7.
56. Kluge-Beckerman, B., et al., Antisense oligonucleotide suppression of serum amyloid A reduces amyloid deposition in mice with AA amyloidosis. *Amyloid*, 2011. 18(3): p. 136-46.
57. Kennel, S.J., et al., Phagocyte depletion inhibits AA amyloid accumulation in AEF-induced hLL-6 transgenic mice. *Amyloid*, 2014. 21(1): p. 45-53.
58. Oerlemans, M., et al., Cardiac amyloidosis: the need for early diagnosis. *Neth Heart J*, 2019. 27(11): p. 525-536.
59. Sucker, C., et al., Amyloidosis and bleeding: pathophysiology, diagnosis, and therapy. *Am J Kidney Dis*, 2006. 47(6): p. 947-55.
60. Ishiguro, K., et al., Elevation of Plasmin-alpha2-plasmin Inhibitor Complex Predicts the Diagnosis of Systemic AL Amyloidosis in Patients with Monoclonal Protein. *Intern Med*, 2018. 57(6): p. 783-788.

**М.В. Горбунова¹, С.Л. Бабак*¹, В.С. Боровицкий²,
Ж.К. Науменко³, А.Г. Малявин¹**

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

² — ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия

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

МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С ОБСТРУКТИВНЫМ АПНОЭ СНА

**M.V. Gorbunova¹, S.L. Babak*¹, V.S. Borovitsky²,
Zh.K. Naumenko³, A.G. Malyavin¹**

¹ — FSBEI HE «Moscow State University of Medicine and Dentistry. A.I. Evdokimova», Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

² — FSBEI HE «Kirov State Medical University» of the Ministry of Health of Russia, Kirov, Russia

³ — FSAEI HE «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Model for Prediction of Left Ventricular Myocardial Hypertrophy in Patients with Obstructive Sleep Apnea

Резюме

Обструктивное апноэ сна (ОАС) диагностируется у 25% взрослых лиц и сопровождается высокими фатальными рисками кардиоваскулярных осложнений. Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) признается одним из маркеров таких рисков. В настоящем исследовании нами предпринята попытка создания математической модели прогнозирования ГЛЖ среди пациентов с ОАС с различной степенью тяжести заболевания. **Материалы и методы.** В проспективное когортное исследование включены 368 пациентов (358 муж. возраст 46,0 [42,0; 49,0] лет) с диагностированным ОАС, артериальной гипертензией, ожирением I-II степени (классификация ВОЗ, 1997). Характер и тяжесть апноэ сна верифицировалась в ходе ночной компьютерной сомнографии (КСГ) на аппаратном комплексе WatchPAT-200 (ItamarMedical, Израиль) с оригинальным программным обеспечением zzzPAT™SW ver. 5.1.77.7 (ItamarMedical, Израиль) путём регистрации основных респираторных полиграфических характеристик в период 23:00 — 7:30. Эхокардиография, доплерография сердца и сосудов выполнялась в одно- и двухмерном режимах в стандартных эхокардиографических позициях с помощью ультразвукового сканера Xario-200 (Toshiba, Япония) с использованием датчика частотой 3,5 МГц. Гемодинамические показатели систолической функции левого желудочка (фракция выброса (ФВ), конечный систолический объём (КСО), конечный диастолический объём (КДО)) определялись при количественной оценке двухмерных эхокардиограмм модифицированным методом Simpson. Оценку систолической функции правого желудочка (ПЖ) проводили в «М»-режиме путём измерения систолической экскурсии фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE). **Результаты.** Наилучшими предикторами прогнозирования ГЛЖ при различной степени тяжести ОАС следует считать ESS и TSat90% (AUC = 0,975; SD = 0,00741; ДИ 95% [0,953; 0,988]), позволяющих предложить прогностическую модель с чувствительностью в 93,7% и специфичностью в 93,8%, после проведения анкетного скрининга и компьютерного сомнографического исследования. **Выводы.** Предлагаемая модель клинического прогнозирования ГЛЖ среди пациентов с ОАС различной степени тяжести основывается на тщательно спланированном анализе анкетных и инструментальных данных, хорошо применима в условиях реальных диагностических процедур широким кругом врачей терапевтической практики.

Ключевые слова: обструктивное апноэ сна, гипертрофия левого желудочка, эхокардиография, клиническая модель предсказания, WatchPAT-200, компьютерная сомнография, КСГ, амбулаторная практика

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

*Контакты: Сергей Львович Бабак, e-mail: sergbabak@mail.ru

*Contacts: Sergei L. Babak, e-mail: sergbabak@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6571-1220>

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 30.10.2020 г.

Принята к публикации 19.11.2020 г.

Для цитирования: Горбунова М.В., Бабак С.Л., Боровицкий В.С. и др. МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С ОБСТРУКТИВНЫМ АПНОЭ СНА. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(6): 458-467. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-458-467

Abstract

Obstructive sleep apnea (OSA) is diagnosed in 25% of adults and associated with high fatal risks of cardiovascular complications. Left ventricular hypertrophy (LVH) is recognized as one of the markers of such risks. In this study, we attempted to create a mathematical model for predicting LVH among OAS patients with various levels of disease severity. **Materials and methods.** In a prospective cohort study, we included 368 patients (358 male; age 46.0 [42.0; 49.0] yr.) with diagnosed OSA, arterial hypertension, grade I-II obesity (WHO classification 1997). The severity of sleep apnea was verified during nighttime computed somnography (CSG) on WatchPAT-200 hardware (ItamarMedical, Israel) with original software zzzPAT™SW ver. 5.1.77.7 (ItamarMedical, Israel) by registering the main respiratory polygraphic characteristics from 11.00 PM to 7:30 AM. Verification of LVH was performed in one- and two-dimensional modes in standard echocardiographic positions using Xario-200 ultrasound scanner (Toshiba, Japan) with 3.5 MHz transducer. Hemodynamic parameters of left ventricular (LV) systolic function (EF %, ESV, EDV) were determined by quantitative assessment of two-dimensional echocardiograms using the modified Simpson method. Evaluation of the systolic function of the right ventricle (RV) was performed in the «M»-mode by measuring the systolic excursion of the fibrous ring of the tricuspid valve (TAPSE). **Results.** ESS and TSat90% (AUC = 0.975; SD = 0.00741; CI 95% [0.953; 0.988]) should be considered the best predictors for predicting LVH in various degrees of OSA severity, allowing us to offer a predictive model with a sensitivity of 93.7% and specificity of 93.8%, after conducting a questionnaire screening and computer somnographic study. **Conclusions.** Our proposed model of clinical prediction of LVH among patients with various degrees of OAS is based on a carefully planned analysis of questionnaire and instrumental data, and is well applicable in real diagnostic procedures by a wide range of therapeutic practitioners.

Key words: obstructive sleep apnea, left ventricular hypertrophy, echocardiography, clinical prediction model, WatchPAT-200, computed somnography, outpatient practice

Conflict of interests

The authors declare that this study, its theme, subject and content do not affect competing interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 30.10.2020

Accepted for publication on 19.11.2020

For citation: Gorbunova M.V., Babak S.L., Borovitsky V.S. et al. Model for Prediction of Left Ventricular Myocardial Hypertrophy in Patients with Obstructive Sleep Apnea. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(6): 458-467. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-458-467

АД — артериальное давление, ВДП — верхние дыхательные пути, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДДЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка, ИАГ — индекс апноэ-гипопноэ сна, ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ИОПП — индекс объема правого предсердия, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, МРТс — магнитно-резонансная томография сердца, НПП — ночное полиграфическое исследование, ОАС — обструктивное апноэ сна, ОТ — объем талии, ППТ — площадь поверхности тела, СДЛА — систолическое давление в лёгочной артерии, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТЭЖ — толщина эпикардального жира, ФВ — фракция выброса левого желудочка, ЭХО КГ — эхокардиография сердца, ДТ — время торможения, GCP — добросовестная клиническая практика, HbA1c — гликированный гемоглобин крови, IVRT — время изоволюмической релаксации, STOP-BANG — шкала маркеров обструктивного апноэ сна, CPAP — терапия постоянным положительным воздушноносным давлением, REM — сон с быстрым движением глаз (парадоксальный сон), TAPSE — систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана, VE/VA — соотношение скоростей раннего (E) и позднего (A) наполнения желудочков сердца

Введение

Обструктивное апноэ сна (ОАС), являясь гетерогенным парасомническим заболеванием с повторяющимися коллапсами верхних дыхательных путей (ВДП) во время сна, присутствует примерно у 25% взрослых лиц и служит основной причиной избыточной сонливости, снижения качества жизни, производительности труда, повышенного риска дорожно-транспортных происшествий [1]. Более того, ОАС прямо ассоциирован с увеличением риска развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [2, 3]. Характерным проявлением

тяжёлого течения апноэ сна является гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) — увеличение массы миокарда левого желудочка и его структурное ремоделирование в результате перегрузки объёмом/давлением. Наличие ГЛЖ у пациентов ОАС необходимо рассматривать как фактор риска ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, нарушений ритма сердца, инфаркта миокарда и инсульта [4]. Наиболее обоснованными методами выявления ГЛЖ считаются 12-ти канальная электрокардиография (12-ЭКГ), эхокардиография (ЭХО-КГ), магнитно-резонансная томография сердца (МРТс). В настоящее время МРТс признается

«универсальным стандартом» для оценки структуры сердца [5]. Несмотря на это, в настоящее время продолжается активный поиск более понятных практикующим специалистам медицинских моделей прогнозирования ГЛЖ среди пациентов различных терапевтических групп. Целью нашего исследования явилось выявление предикторов ГЛЖ, независимо от систолического артериального давления (САД) и индекса массы тела (ИМТ), позволяющих предложить модель вероятности ГЛЖ у пациентов ОАС различной степени тяжести.

Материалы и методы

Дизайн исследования. В когортное наблюдение было включено 368 пациентов (мужчин 358 (97,3%), возраст 46,0 [42,0; 49,0] лет) с верифицированным обструктивным апноэ сна, артериальной гипертензией, ожирением I-II степени по классификации ВОЗ (1997), подписавших информированное согласие. Дизайн представлял собою одноцентровое проспективное исследование в параллельных группах с визитами на 3-й, 6-й, 12-й месяц для оценки метаболических эффектов длительно проводимой CPAP-терапии. Критериями включения пациентов в исследование являлись: 1) жалобы на ночной храп и/или остановки дыхания ночью и наличие более 3 баллов по шкале STOP-BANG [6]; 2) ожирение ИМТ > 30 кг/м² и/или абдоминальное ожирение (ОТ >94 см у мужчин, ОТ >80 см у женщин) и любые два метаболических признака из перечисленных:

- глюкоза плазмы натощак > 5,6 ммоль/л и/или HbA1c > 5,7%;
- АД сист. > 140 мм рт.ст. или АД диаст. > 90 мм рт.ст. или приём антигипертензивных препаратов в течение последних 12 месяцев;
- дислипидемия, с повышением уровня триглицеридов плазмы > 1,7 ммоль/л; высокий уровнем ЛПНП > 3,0 ммоль/л или низкий уровень ЛПВП < 1 ммоль/л для мужчин и < 1,2 ммоль/л у женщин или факт лечения дислипидемии.

Из исследования исключались лица, имеющие клинически значимые коморбидные заболевания, а также беременность и лактацию; имеющие сахарный диабет 1 и 2 типа; синдромальные формы ожирения; тяжёлое сопутствующее соматическое заболевание (нарушение функции щитовидной железы, почечная и печёночная недостаточность, декомпенсированная сердечная недостаточность, тяжёлые гемодинамические нарушения ритма сердца, перенесённый инфаркт миокарда и инсульт в течение последних трёх месяцев до скрининга, системное воспалительное заболевание, онкологическое заболевание); приём системных глюкокортикостероидов в течение трёх месяцев, предшествующих скринингу; психическое заболевание в анамнезе и/или диагностированное при клиническом обследовании; наркотическая и алкогольная зависимость; пациенты с выраженной об-

струкцией дыхательных путей (ОФВ₁ < 50%), рестриктивными нарушениями (ЖЕЛ < 80%), дневной сатурацией артериальной крови SpO₂ < 90% (FiO₂ = 21%). Все пациенты находились на оптимальной антигипертензивной и гиполипидемической терапии, следовали рекомендациям по изменению образа жизни, коррекции питания и разработанным программами физической активности. Исходные характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Исследование выполнялось на кафедре фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» (МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ) на базе Больницы Центросоюза РФ (Москва), соответствовало стандартам добросовестной клинической практики (GCP) и принципам Хельсинкской декларации, было одобрено межвузовским этическим комитетом МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Эхокардиография и доплерография сердца и сосудов проводили в одно- и двухмерном режиме в стандартных эхокардиографических позициях с помощью ультразвукового сканера Xario 200 (Toshiba, Япония) с использованием датчика частотой 3,5 МГц. Гемодинамические показатели систолической функции ЛЖ (фракция выброса (ФВ), конечный систолический объем (КСО), конечный диастолический объем (КДО)) определялись при количественной оценке двухмерных эхокардиограмм модифицированным методом Simpson. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ) рассчитывали, как соотношение массы миокарда ЛЖ, вычисляемой по формуле ASE к площади поверхности тела (ППТ). Значения ИММ ЛЖ более 115 г/м² у мужчин и 95 г/м² у женщин расценивались как ГЛЖ [7]. Для определения геометрии (типа) ЛЖ (нормальная, концентрическое ремоделирование, концентрическая и эксцентрическая гипертрофия) рассчитывали индекс относительной толщины (ИОТ) по формуле (2хТЗСд)/КДР, где ТЗСд — толщина задней стенки в конце диастолы, КДР — конечно-диастолический размер [8]. Объем левого предсердия (ЛП) определялся «би-плановой» формулой площадь/длина, индексированной к площади поверхности тела (ППТ). Индекс объема правого предсердия (ИОПП) рассчитывался по формуле: ИОПП = (0,85 × S2/L)/ППТ, где S — площадь ПП, L — длина ПП, ППТ — площадь поверхности тела [9]. Диастолическую функцию ЛЖ исследовали в импульсном Доплере и режиме цветного доплеровского картирования кровотоков [10]. Оценку систолической функции правого желудочка (ПЖ) проводили в «М»-режиме путём измерения систолической экскурсии фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE). Толщину эпикардального жира (ТЭЖ) определяли перпендикулярно свободной стенке ПЖ в «В»-режиме из парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ в конце систолы по максимально перпендикулярной линии к аортальному кольцу [11, 12].

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов
Table 1. Baseline patients' parameters

Характеристики/ Parameter	Пациенты/ Patients (n=368)
Возраст, годы/ Age, years	46,0 [42,0; 49,0]
Пол (м/ж, n, %)/ Gender, (male/female, n, %)	358 (97,3)/ 10 (2,7)
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ² / BMI, kg/m ²	33,3 [31,7; 35,3]
Окружность шеи, см/ Neck circumference, cm	44,0 [43,0; 45,0]
Окружность талии, см/ Waist circumference, cm	112 [106; 117]
Индекс висцерального ожирения (ИВО)/ Visceral Adiposity Index, (VAI)	3,11 [2,67; 3,62]
Систолическое артериальное давление (САД), мм рт.ст./ Systolic blood pressure (SBP), mm Hg	145,5 [136; 150]
Диастолическое артериальное давление (ДАД), мм рт.ст./ Diastolic blood pressure (DBP), mm Hg	93,0 [88; 97]
Продолжающие курить (n, (%))/ Current smokers (n, (%))	38 (10,3)
Бывшие курильщики (n, (%))/ Former smokers (n, (%))	210 (57,1)
Никогда не курившие (n, (%))/ Never smoked (n, (%))	120 (32,6)
Сонливость по шкале Эпфорт (ESS), баллы/ Epworth sleepiness scale (ESS), score	12,0 [9,0; 13,0]
Индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ), соб/час/ Aпноэ-hypopnea index (АНИ) (events/h)	28,9 [14,8; 54,0]
Индекс десатураций (ODI), соб/час/ Oxygen desaturation index (ODI), (events/h)	18,75 [8,57; 45,28]
Время на сатурации менее 90% (TSat90), %/ Percentage of time with oxygen saturation < 90%, (TSat90), %	18,75 [8,57; 45,28]
Общий холестерин, ммоль/л/ Total cholesterol, mmol/L	5,13 [4,85; 5,76]
ЛПВП, ммоль/л/ HDL, mmol/L	0,95 [0,89; 1,02]
ЛПНП, ммоль/л/ LDL, mmol/L	3,52 [3,04; 3,97]
Триглицериды, ммоль/л/ Triglycerides, mmol/L	2,11 [1,98; 2,34]
Аполипопротеин В, г/л/ Apolipoprotein B, g/L	1,31 [1,19; 1,43]
Лептин, нг/мл/ Leptin, ng/ml	25,53 [18,58; 31,05]
Мочевая кислота, мкмоль/л/ Uric acid, μmol/L	440,5 [420,0; 4679,0]
Индекс инсулино-резистентности НОМА-IR/ НОМА-IR	4,31 [3,43; 5,37]
Креатинин, мкмоль/л/ Creatinine, μmol/L	84,0 [80,0; 89,0]
Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), мл/мин/1,73м ² / Glomerular filtration rate (GFR), ml/min/1.73m ²	94,5 [88,0; 101,0]

Ночное полиграфическое исследование сна (НПГ). Для выявления обструктивного апноэ сна нами проводилась ночная полиграфия методом компьютерной сомнографии (КСГ), основанной на технологии определения эпизодов апноэ и их последствий по вариации изменений периферического артериального тонуса (РАТ-технология) (от англ. peripheral arterial tone — PAT) в соответствии унифицированными правилами и рекомендациями AASM (от англ. American Academy of Sleep Medicine — AASM) [13, 14]. Диагностика ОАС выполнялась на мобильном аппаратном комплексе КСГ WatchPAT-200 (ItamarMedical, Caesarea, Израиль) с оригинальным программным обеспечением zzzPAT™SW ver. 5.1.77.7 (ItamarMedical, Caesarea, Израиль) путём регистрации основных респираторных полиграфических показателей в период 23:00 — 7:30. Индекс апноэ-гипопноэ сна (ИАГ) от 5/ч до 15/ч соответствовал лёгкому течению ОАС, от 15/ч до 30/ч — среднетяжёлому течению ОАС, более 30/ч — тяжёлому течению ОАС. Оценка ночной десатурации ODI (от англ. oxygen desaturation index — ODI), средней и минимальной ночной сатурации (SpO₂), частоты сердечных сокращений (ЧСС), стадий сна выполнялась в соответствии с международными рекомендациями [15, 16].

Статистический анализ. Статистический анализ проводился пакетом для анализа медицинских данных Medcalc[®] ver. 19.2 (MedCalc Software, Belgium; <https://www.medcalc.org>) и StatPlus:mac[®] ver.7 (AnalystSoft Inc.; www.analystsoft.com/ru/). Количественные данные проверялись на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова — Смирнова (с поправкой Лиллиефорса) и критерия Д'Агостино — Пирсона. Непараметрические данные представлялись в виде медианы (Me), верхнего и нижнего квартиля (LQ-UQ) как Me [25%;75%]. Для построения правила, позволяющего оценить вероятность события, использовался метод простой логистической регрессии (с определением предикторов наибольшего веса) и множественная логистическая регрессия (для построения предсказательной модели). Качество полученной модели оценивалось с помощью чувствительности, специфичности и величины площади под ROC-кривой. Оценку качества модели выполняли по значению экспертной шкалы логистической регрессии в соответствии с критериями Hosmer D.W. (2000), Julkowska MM (2019) [17, 18].

Результаты исследования

Анализ кардиоваскулярных проявлений обструктивного апноэ сна.

В зависимости от тяжести ОАС пациенты были разделены на группы. В группу «А» лёгкого течения апноэ сна включены 102 пациента (муж. 100; 44,0 [40,3; 50,0] лет), в группу «Б» среднетяжёлого течения — 98 пациентов (муж. 94; возраст 47,0 [42,0; 50,0] лет),

в группу «В» тяжёлого течения — 168 пациентов (муж. 164; возраст 46,0 [42,0; 48,0] лет). Характеристики групп представлены в таблице 2. Выраженность избыточной сонливости коррелировала с тяжестью ОАС в каждой из групп. Данный показатель широко варьировал, например, в группе «А» — лёгкая/умеренная (53,9%/33,3%), в группе «Б» — умеренная/выраженная (38,8%/13,3%), в группе «В» —

умеренная/выраженная (53,6%/20,2%), что свидетельствовало о высокой исходной неоднородности пациентов. Основные полиграфические показатели всех групп характеризовались частыми эпизодами десатураций с явлениями ночной гипоксемии, тахикардией, редуцированием глубины сна. Ночные полиграфические показатели представлены в таблице 3.

Таблица 2. Клинические характеристики групп пациентов ОАС
Table 2. Clinical characteristics OSA patients

Характеристики/ Characteristics	Группа А/ Group A (n=102)	Группа Б/ Group B (n=98)	Группа В/ Group C (n=168)
Возраст, годы/ Age, years	44,0 [40,3; 50,0]	47,0 [42,0; 50,0]	46,0 [43,0; 48,0]
Пол (м/ж)/ Gender, (male/female)	100/2	94/4	164/4
Индекс массы тела, кг/м ² / BMI, kg/m ²	32,1 [30,7; 34,1]	33,6 [32,4; 34,8] *	34,1 [32,3; 35,7] **
Окружность шеи, см/ Neck circumference, cm	43,0 [42,0; 44,0]	44,0 [43,0; 45,0] *	45,0 [44,0; 46,0] **
Окружность талии, см/ Waist circumference, cm	106 [104; 113]	112 [108; 117] **	114 [109; 118] **
Индекс висцерального ожирения (ИВО)/ Visceral Adiposity Index, (VAI)	2,61 [2,22;3,10]	3,13 [2,84;3,49] *	3,48 [2,87;4,08] **
Сонливость по шкале Эпфорт (ESS), баллы/ Epworth Sleepiness Scale (points)	9,0 [8,0; 12,0]	12,0 [9,0; 13,0] **	12,0 [9,0; 14,0] **

Примечание: Количественные данные представлены как Me [25%;75%].

Обозначения: *p <0,05 между группой А-Б; **p <0,0001 между группой А-Б; * p <0,05 между группой А-В; **p <0,0001 между группой А-В

Note: Quantitative data are presented as Me [25%; 75%].

Description: *p <0.05 between group A-B; ** p <0.0001 between group A-B; *p <0.05 between group A-C; **p <0.0001 between group A-C

Таблица 3. Основные полиграфические показатели пациентов ОАС
Table 3. Basic polygraphic parameters OSA patients

Анализируемый параметр/ Parameter	Группа А/ Group A (n=102)	Группа Б/ Group B (n=98)	Группа В/ Group C (n=168)
Индекс апноэ-гипопноэ ИАГ (АНИ), соб./час/ Apnea-hypopnea index (АНИ), h ⁻¹	12,7 [9,9; 14,2]	25,7 [21,4; 28,3] **	55,0 [40,9; 68,4] **
Индекс десатураций ИД (ODI), соб./час/ Desaturation index, (ODI), h ⁻¹	5,5 [2,5; 8,7]	17,6 [10,8; 20,3] **	47,1 [23,9; 59,1] **
Время на сатурации менее 90% (TSat90), % от времени сна	1,7 [0,2; 6,9]	12,0 [4,68; 17,0] **	28,5 [13,7; 39,0] **
Средняя ночная сатурация (SpO ₂ mean), %	94,0 [92,0; 94,8]	93,0 [90,0; 93,5] **	91,0 [89,0; 92,0] **
Минимальная ночная сатурация (SpO ₂ min), %	83,0 [79,0; 88,0]	78,0 [70,0; 82,0] *	72,0 [66,8; 78,3] **
Минимальная ночная ЧСС, уд./мин Night HR min, min ⁻¹	45,5 [41,0; 50,8]	43,0 [40,0; 46,0] *	45,0 [40,0; 48,0] *
Максимальная ночная ЧСС, уд./мин/ Night HR max, min ⁻¹	100,0 [94,3; 103,0]	99,0 [91,0; 105,0]	102,0 [99,0; 109,0] *
Соотношение стадий сна Sleep stages			
REM сон, %	21,4 [19,1; 25,5]	19,4 [15,3; 25,5]	14,7 [12,9; 19,6] **
Поверхностный сон (Light sleep), %	59,6 [53,8; 63,1]	66,6 [56,2; 73,8] *	78,9 [71,6; 82,2] **
Глубокий сон (Deep sleep), %	19,8 [16,6; 23,1]	13,4 [10,1; 18,5] **	6,5 [4,9; 11,0] **

Примечание: Количественные данные представлены как Me [25%;75%].

Обозначения: *p <0,05 между группой А-Б; **p <0,0001 между группой А-Б; *p <0,05 между группой А-В; **p <0,0001 между группой А-В

Сокращения: TSat90% — время на сатурации ниже 90%; SpO₂ mean — средняя ночная сатурация; SpO₂min — минимальная ночная сатурация;

REM — сон с быстрым движением глаз

Note: Quantitative data are presented as Me [25%; 75%].

Description: *p <0.05 between group A-B; ** p <0.0001 between group A-B; *p <0.05 between group A-C; **p <0.0001 between group A-C

Definition of abbreviations: TSat90% — night time spent with oxygen saturation below 90%; SpO₂ mean — mean night saturation; SpO₂min — minimum night saturation;

Night HR min — minimum night heart rate; Night HR max — maximum night heart rate; REM — rapid eye movement sleep

Таблица 4. Показатели левых и правых отделов сердца (ЭХО-КГ)
Table 4. Parameters of the left and right parts of the heart (ECHO-KG)

Показатель/ Parameter	Группа А/ Group A (n=102)	Группа Б/ Group B (n=98)	Группа В/ Group C (n=168)
Размер ЛП, см/ Left atrium (LA) size, cm	3,9 [3,7; 4,2]	4,2 [3,9; 4,5] *	4,3 [4,0; 4,6] **
ИОЛП, мл/м ² / LAVI, ml/m ²	27,0 [25,0; 31,0]	31,0 [28,0; 33,0] **	31,5 [29,0; 34,0] **
КДО, мл/ EDV, ml	125,0 [120,0; 133,0]	130,0 [120,0; 138,0]	135,0 [126,0; 152,0] **
КСО, мл/ ESV, ml	42,5 [37,0; 48,8]	47,0 [38,0; 51,0]	51,0 [45,0; 60,0] **
ФВ/ EF, %	66,0 [62,3; 69,0]	63,0 [61,0; 67,8] *	60,0 [58,0; 64,0] **
ИММ ЛЖ, г/м ² / LVMI, g/m ²	114,0 [103,0; 120,0]	118,0 [111,0; 129,0] **	125,0 [116,0; 132,0] **
Нормальная геометрия ЛЖ/ The normal geometry of the left ventricle, n, %	57 (55,9)	30 (30,6)	24 (14,3)
Концентрическое ремоделирование ЛЖ/ Left ventricular concentric remodeling, n, %	1 (0,9)	2 (2,0)	4 (2,4)
Концентрическая ГЛЖ/ Concentric LVH, n, %	27 (26,5)	53 (54,1)	123 (73,2)
Эксцентрическая ГЛЖ/ Eccentric LVH, n, %	17 (16,7)	13 (13,3)	17 (10,1)
ИОПП, мл/м ² / RAVI, ml/m ²	24,0 [19,0; 30,8]	31,0 [24,0; 35,0] **	34,0 [29,0; 37,0] **
Толщина стенки правого желудочка, см/ Right ventricular wall thickness, cm	0,44 [0,39; 0,49]	0,50 [0,46; 0,55] **	0,53 [0,49; 0,55] **
Диаметр правого желудочка по длинной оси, см/ Right ventricle long-axis diameter, cm	3,30 [2,80; 3,50]	3,40 [3,00; 3,80] *	3,70 [3,20; 4,00] **
ТЭЖ, мм/ EF, mm	5,50 [4,50; 6,00]	6,50 [5,50; 7,00] **	7,50 [6,38; 8,00] **
TAPSE, мм	23,0 [21,0; 25,0]	22,0 [21,0; 24,0] *	21,0 [19,8; 24,0] **
СДЛА, мм рт. ст./ PASP, mmHg	30,0 [27,0; 34,8]	35,0 [30,0; 38,0] **	36,0 [32,0; 42,0] **
VE/VA, м/с	1,15 [1,00; 1,18]	1,07 [0,91; 1,12] *	1,04 [0,92; 1,13] *
IVRT, мс	95,0 [90,0; 99,8]	99,0 [92,5; 109,0] *	102,0 [96,8; 116,0] **
DT, мс	190,0 [173,0; 202,0]	209,0 [197,0; 223,0] **	214,0 [201,0; 230,0] **
ДД ЛЖ (LVDD), n (%)	15 (14,7%)	26 (26,5%)	67 (39,8%)
I тип ДД ЛЖ (LVDD: type I), n (%)	15 (14,7%)	24 (24,5%)	59 (35,0%) **
II тип ДД ЛЖ (LVDD: type II), n (%)	0 (0%)	2 (2,0%)	8 (4,8%)
III тип ДД ЛЖ (LVDD: type III), n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Примечание: Количественные данные представлены как Me [25%;75%].

Обозначения: *p <0,05 между группой А-В; **p <0,0001 между группой А-В

*p <0,05 между группой А-В; **p <0,0001 между группой А-В

Сокращения: ЛП — левое предсердие; ИОЛП — индекс объема левого предсердия; КДО — конечный диастолический объем; КСО — конечный систолический объем; ФВ — фракция выброса левого желудочка; ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ЛЖ — левый желудочек; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; ИОПП — индекс объема правого предсердия; ТЭЖ — толщина эпикардального жира; TAPSE — систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; VE/VA — соотношение скоростей раннего (E) и позднего (A) наполнения желудочков сердца; IVRT — время изоволюмической релаксации; DT — время торможения; ДД ЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка

Note: Quantitative data are presented as Me [25%; 75%].

Description: *p <0.05 between group A-B; **p < 0.0001 between group A-B

*p <0.05 between group A-C; **p <0.0001 between group A-C

Definition of abbreviations: LA — left atrium; LAVI — left atrial volume index; EDV — end-diastolic volume; ESV — end-systolic volume; EF — ejection fraction; LVMI — left ventricular mass index; LVH — left ventricular hypertrophy; RAVI — right atrial volume index; EF — epicardial fat thickness; TAPSE — systolic excursion of the fibrous ring of the tricuspid valve; PASP — pulmonary artery systolic pressure; VE/VA — ratio of the early (E) to late (A) ventricular filling velocities; IVRT — isovolumic relaxation time; DT — deceleration time; LVDD — left ventricular diastolic dysfunction

Систолическая функция ЛЖ была сохранена во всех группах. Высокая межгрупповая разница обнаруживалась при оценке КСО, ФВ ЛЖ, индекса массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ), индексов объёма левого и правого предсердий, некоторых показателей правого желудочка, толщины эпикардального жира (таблица 4).

Среди пациентов тяжёлого течения ОАС (группа «В») преобладали пациенты с диастолической дисфункцией (ДД) левого желудочка (ЛЖ) в отличие от пациентов групп «А» и «Б». При этом во всех группах в основном установлены начальные проявления ДД в виде нарушенной релаксации ЛЖ, что свидетельствовало о перераспределении трансмитрального кровотока в пользу предсердного компонента. Лишь у 2% пациентов (n=2) группы «Б» и 4,8% пациентов (n=8) группы «В» прогрессирование ДД приводило к изменению кровотока, что ассоциировалось с повышением давления ЛП. ГЛЖ установлена у 43,2% пациентов (n=44) группы «А», 67,4% пациентов (n=66) группы «Б», и 83,3% пациентов (n=140) группы «В». Анализ типов ремоделирования ЛЖ выявил увеличение случаев концентрической гипертрофией ЛЖ в зависимости от тяжести ОАС.

Таблица 5. Математическая модель: время на сатурации менее 90%, шкала сонливости Эпворта
Table 5. Mathematical model: time on saturation less than 90%, Epworth sleepiness scale

Логарифмическое правдоподобие — 2 нулевой модели/ Logarithmic likelihood — 2 null model	453,915
Логарифмическое правдоподобие — 2 полной модели/ Logarithmic likelihood — 2 complete model	135,875
Chi-квадрат/ Chi-square	318,040
Число степеней свободы/ df (degrees of freedom)	2
Уровень значимости/ Level of significance	P < 0,0001
Критерий Кокса и Шелла R ² / Cox & Snell R Square	0,5786
Критерий Нэйджелкерка R ² / Nagelkerke R ²	0,8164

Таблица 6. МОДЕЛЬ: коэффициенты и среднеквадратические ошибки
Table 6. MODEL: coefficients and standard errors

Переменная/ Variable	Коэффициент/ Ratio	SE	P	ОШ/ OR	95% ДИ/ CI 95%
TSat90%	0,21717	0,043	<0,0001	1,24	[1,14; 1,35]
ESS	1,02658	0,156	<0,0001	2,79	[2,06; 3,79]
Константа (Constant)	-11,48453	1,563	<0,0001	-	-

Примечание: Сокращения: SE — стандартная ошибка; P — уровень значимости; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; TSat90% — время на сатурации менее 90%; ESS — шкала сонливости Эпворта (баллы)

Note: Definition of abbreviations: SE — standard error; P — significance level; OR — odds ratio; CI — confidence interval; TSat90% — night time spent with oxygen saturation below 90%; ESS — Epworth Sleepiness Scale (points)

ПОСТРОЕНИЕ МОДЕЛИ ВЕРОЯТНОСТИ ГЛЖ У ПАЦИЕНТОВ ОАС.

Для установления предикторов/признаков, имеющих наилучшее влияние на предсказание вероятности события, нами выполнен предварительный статистический анализ. При построении модели логистической регрессии использовался метод пошагового исключения признаков. Он проводился среди всех пациентов в возрасте 46,0 [42; 49] лет, с показателем ИМТ 33,3 [31,7; 35,3] кг/м². Для поиска диагностического правила нами было сформулировано 74 уравнения логистической регрессии (по числу возможных предикторов), оценивающих вероятность развития ГЛЖ у пациентов ОАС. Далее были выделены 2 предиктора с наибольшим весом (из 74 признаков). Таким образом, наибольший прогностический вес имели признаки: TSat90% — время на сатурации менее 90%; ESS — шкала сонливости Эпворта (баллы). Результат представлен в таблице 5. Мерой правдоподобия являлось отрицательное удвоенное значение логарифма функции подобия (-2LL), которая в ходе проверки (после добавления переменных влияния -2LL составила 135.875, что на 318.040 меньше начального) являлось высоко значимым. Фактически это означало, что сочетание предикторов даёт существенное улучшение модели. Коэффициенты Кокса/Шелла R² и Нэйджелкерка R², полученные на основе отношения функций правдоподобия, демонстрируют высокую предсказательную ценность модели на уровне 81,64%. Более того, χ^2 предикторов с уровнем 318.040 при 2 степенях свободы ($p < 0,0001$) убедительно демонстрирует высокую связь предикторов с вероятностью обнаружения ГЛЖ у пациента ОАС различной степени тяжести заболевания. Суммарная информация для каждой переменной предсказательной модели представлена в таблице 6.

Согласно разработанной модели при повышении порога предельных значений для ESS вероятность ГЛЖ увеличивается в 2,79 раза (при фиксированном значении другого предиктора), что позволяет достоверно устанавливая ГЛЖ в 93,75% случаев ОАС (AUC = 0,975; SD = 0,00741; ДИ 95% [0,953; 0,988]). Значение площади под кривой ROC (AUC) с уровнем 0,975 говорит об отличном качестве модели, её высокой чувствительности и специфичности (рис. 1).

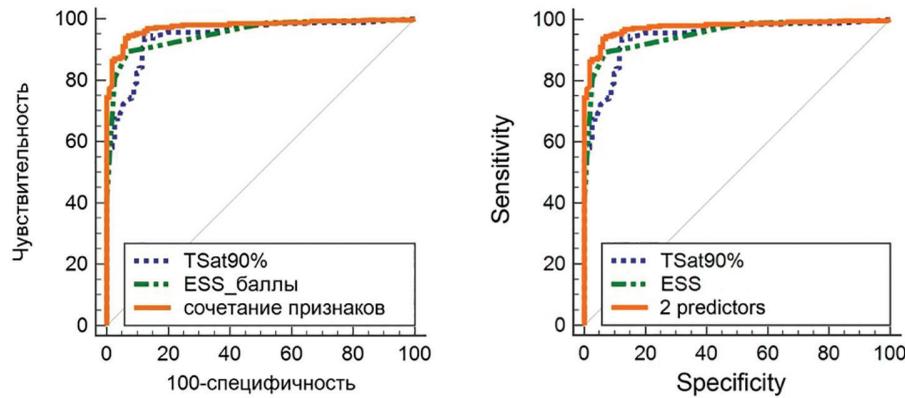


Рисунок 1. Графическое представление чувствительности и специфичности модели, использующей 2 признака. Обозначения: TSat90% – время на сатурации менее 90%; ESS – сонливость по шкале Эпворта; оранжевая линия – предсказательная вероятность 2-х признаков

Figure 1. Graphical representation of the sensitivity and specificity of a model using 2 predictors. Definition of abbreviations: TSat90% – night time spent with oxygen saturation below 90%; ESS – Epworth Sleepiness Scale (points); Orange line – predictive probability of 2 predictors

Нами установлены «пороги отсечения» показателя для предиктора ESS в 10 баллов и TSat90% в 5,2%. Это означает что выше данных значений каждый из предикторов уже достаточен для предсказания ГЛЖ (ESS имеет чувств. 89,4%; специф. 92,9%; TSat90% имеет чувств. 93,7%; специф. 87,6%), а их сочетание позволяет не учитывать «порог отсечения» (работа-

ет при любом значении показателя) с чувствительностью в 93,7% и специфичностью в 93,8% (рис.2). Таким образом, существуют объективные предпосылки для создания модели прогнозирования ГЛЖ по предиктору ESS (анкетирование пациента) и предиктору TSat90% (компьютерная сомнография) у пациентов ОАС любой степени тяжести.

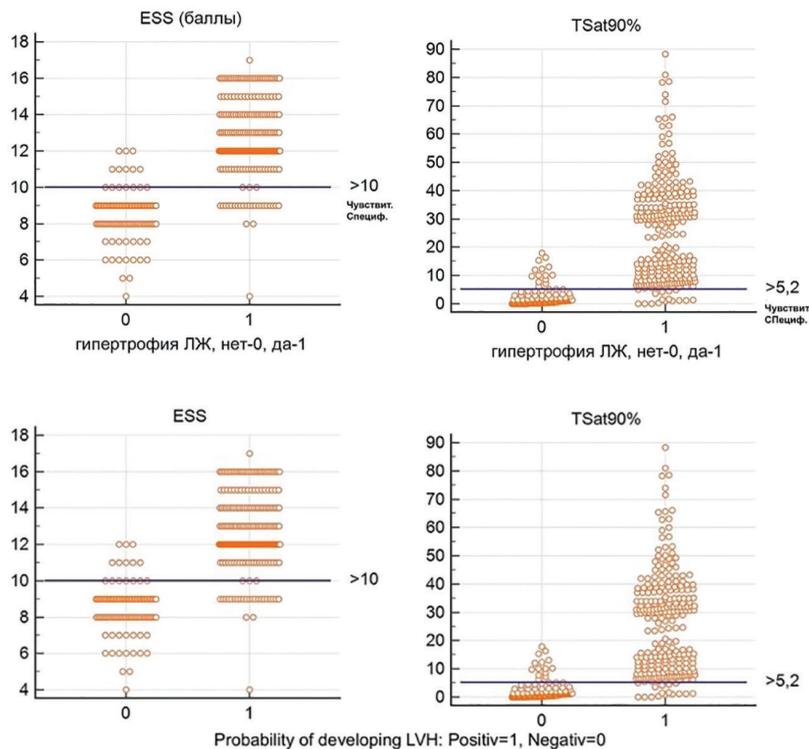


Рисунок 2. Графическое представление «порога отсечения признака» для установленных предикторов. Обозначения: TSat90% – время на сатурации менее 90%; ESS – сонливость по шкале Эпворта
Figure 2. Graphical representation of the «feature cut-off threshold» for 2 predictors. Definition of abbreviations: TSat90% – night time spent with oxygen saturation below 90%; ESS – Epworth Sleepiness Scale (points); LVH – left ventricular hypertrophy

В ходе проведённой работы нами создана модель прогнозирования ГЛЖ, описываемая уравнением:

$$Z = (-11,48453) + 1,02658 \times (E) + 0,21717 \times (T)$$

где «Z» — сумма численных значений признаков; «E» — число баллов по шкале сонливости Эпфорта; «T» — время на сатурации менее 90% (% от общего времени сна).

Сумма (Z) равна численному значению признаков, умноженному на дискриминантный коэффициент признака (1,02658 для числа баллов по шкале сонливости ESS и 0,21717 для TSat90%) и суммированному с константой (-11,48453). Учитывая логистическую функцию вида: $f(z) = \frac{1}{1+e^z}$, где $e=2,71828947$ (основание натурального логарифма), мы получаем возможность вычислить вероятность ГЛЖ по «формуле вероятности» [15]:

$$p = \frac{e^z \times 100}{1 + e^z} = \frac{e^{(-11,48453)+1,02658 \times (E)+0,21717 \times (T)} \times 100}{1 + e^{(-11,48453)+1,02658 \times (E)+0,21717 \times (T)}}$$

При вероятности $p > 50\%$ существует высокий риск ГЛЖ у пациента ОАС.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕРЫ РАСЧЁТА ВЕРОЯТНОСТИ ГЛЖ.

Рассмотрим данные пациента ОАС, мужчины в возрасте 42 лет, у которого по шкале сонливости ESS установлено 16 баллов (в ходе опроса) и уровень TSat90% = 8,83% (по результатам компьютерной сомнографии).

$$Z = (-11,48453) + 1,02658 \times 16 + 0,21717 \times 8,83 = 6,86$$

$$p = \frac{e^z \times 100}{1 + e^z} = \frac{2,71828947^{(6,86)} \times 100}{1 + 2,71828947^{(6,86)}} = \frac{953.38545294278 \times 100}{1 + 953.38545294278} = \frac{95338.545294278}{954.38545294278} = 99.9 (\%)$$

Риск вероятности ГЛЖ у данного пациента ОАС равен 99,9% (>50%) — **ВЫСОКИЙ**.

Другой пациент ОАС, мужчина в возрасте 49 лет, у которого по шкале сонливости ESS установлено 5 баллов (в ходе опроса) и уровень TSat90% = 1,05% (по результатам компьютерной сомнографии).

$$Z = (-11,48453) + 1,02658 \times 5 + 0,21717 \times 1,05 = -6,12$$

$$p = \frac{e^z \times 100}{1 + e^z} = \frac{2,71828947^{(-6,12)} \times 100}{1 + 2,71828947^{(-6,12)}} = \frac{0.0021984 \times 100}{1 + 0.0021984} = \frac{0.21984}{1.0021984} = 0.22 (\%)$$

Риск вероятности ГЛЖ у данного пациента ОАС равен 0,22% (<50%) — **НИЗКИЙ**.

Обсуждение результатов

При формировании у пациента ОАС устойчивого «порочного круга» системного воспаления развивается хроническое поражение жизненно важных органов и систем. В серии исследований установлено, что наибольшему воздействию подвергается сердце и сосуды. Взаимосвязь ОАС с такими сердечно-сосудистыми состояниями, как резистентная артериальная гипертензия (РАГ), фибрилляция предсердий (ФП), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) подтверждена в крупных проспективных клинических исследованиях [2, 3]. По нашему мнению, гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) — увеличение массы миокарда левого желудочка и его структурное ремоделирование в результате перегрузки объёмом/давлением, у пациентов ОАС может служить наилучшим маркёром таких кардиоваскулярных рисков. Несмотря на высокую точность и диагностическое значение магнитно-резонансной томографии сердца (МРТс) как универсального стандарта диагностики ГЛЖ, её низкая доступность и высокая стоимость в реальной клинической практике, делает актуальным поиск альтернативных подходов, в том числе с помощью медицинских моделей прогнозирования. Предлагаемая нами модель основывается на тщательно спланированном анализе клинико-инструментальных данных, реально выполнимых в амбулаторных и стационарных условиях. Более того, выявленные нами предикторы: TSat90% — время на сатурации менее 90% (показатель КСГ); ESS — сонливость по шкале Эпфорта (показатель анкетный) не только обладают высокой чувствительностью и специфичностью прогнозирования ГЛЖ среди пациентов ОАС различной степени тяжести заболевания, но и позволяют практикующему специалисту изменить диагностическую и лечебную стратегию в сторону раннего назначения и расширения комбинированной терапии обструктивного апноэ сна.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

М.В. Горбунова (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2039-0072>): вклад в разработку концепции и дизайна, роль автора в сборе, анализе и интерпретации данных, согласие автора быть ответственным за все аспекты работы

С.Л. Бабак (Scopus Author ID: 45560913500, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6571-1220>): вклад в разработку дизайна, роль автора в анализе данных, ответственность за англоязычный перевод научного материала

В.С. Боровицкий (ORCID нет): роль автора в проведении медицинского статистического анализа, ответственность за построение математической модели и уравнений регрессии

Ж.К. Науменко (Scopus Author ID: 687383, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4804-6142>): роль автора в проведении всех видов ультразвукового обследования пациентов и интерпретации полученных данных

А.Г. Малявин (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6128-5914>): роль автора в обосновании и написании рукописи, в проверке критически важного интеллектуального содержания, в окончательном утверждении для публикации рукописи

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

M.V. Gorbunova (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2039-0072>): contribution to the development of the concept and design, the author's role in the collection, analysis and interpretation of data, the author's consent to be responsible for all aspects of the work

S.L. Babak (Scopus Author ID: 45560913500, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6571-1220>): contribution to design development, author's role in data analysis, responsibility for English translation of scientific material

V.S. Borovitsky (ORCID): the role of the author in conducting medical statistical analysis, responsibility for building a mathematical model and regression equations

Zh.K. Naumenko (Scopus Author ID: 687383, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4804-6142>): the role of the author in conducting all types of ultrasound examination of patients and interpreting the data obtained

A.G. Malyavin (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6128-5914>): the role of the author in the justification and writing of the manuscript, in the verification of critical intellectual content, and in the final approval for publication of the manuscript

Список литературы / References:

- Gottlieb D.J., Punjabi N.M. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. *JAMA*. 2020;323(14):1389-1400. doi: 10.1001/jama.2020.3514.
- Mehra R. Sleep apnea and the heart. *Cleve Clin J Med*. 2019 Sep;86(9 Suppl 1):10-18. doi: 10.3949/ccjm.86.s1.03.
- Javaheri S., Barbe F., Campos-Rodriguez F. et al. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Feb 21;69(7):841-858. doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.069.
- Yu L., Li H., Liu X. et al. Left ventricular remodeling and dysfunction in obstructive sleep apnea: Systematic review and meta-analysis. *Herz*. 2019. doi: 10.1007/s00059-019-04850-w.
- Ko S.M., Kim T.H., Chun E.J. et al. Assessment of Left Ventricular Myocardial Diseases with Cardiac Computed Tomography. *Korean J Radiol*. 2019;20(3):333-351. doi: 10.3348/kjr.2018.0280.
- Малявин А.Г., Бабак С.Л., Адашева Т.В., Горбунова М.В., Мартынов А.И. Диагностика и ведение пациентов с резистентной артериальной гипертензией и обструктивным апноэ сна (клинические рекомендации). *Терапия*. 2018; 1(19): 4–42
Malyavin A.G., Babak S.L., Adasheva T.V., Gorbunova M.V., Martynov A.I. Diagnostics and management of patients with resistant arterial hypertension and obstructive sleep apnea (clinical guidelines). *Therapy*. 2018; 1 (19): 4–42 [In Russian].
- Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-70. doi: 10.1093/ehjci/jev014.
- Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(7):1550-8. doi: 10.1016/0735-1097(92)90617-v.
- Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277-314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
- Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(12):1321-1360. doi: 10.1093/ehjci/jew082.
- Iacobellis G., Willens H.J. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(12):1311-9. doi: 10.1016/j.echo.2009.10.013
- Tam W.C., Hsieh M.H., Yeh J.S. Echocardiographic Measurement of Epicardial Fat Thickness. *Acta Cardiol Sin*. 2019;35(5):546-547. doi: 10.6515/ACS.201909_35(5).20170922A.
- Kapur V.K., Auckley D.H., Chowdhuri S. et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(3):479-504. doi: 10.5664/jcsm.6506.
- Choi J.H., Lee B., Lee J.Y. et al. Validating the Watch-PAT for Diagnosing Obstructive Sleep Apnea in Adolescents. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(10):1741-1747. doi: 10.5664/jcsm.7386.
- Zhang Z., Sowho M., Otvos T. et al. A comparison of automated and manual sleep staging and respiratory event recognition in a portable sleep diagnostic device with in-lab sleep study. *J Clin Sleep Med*. 2020;16(4):563-573. doi: 10.5664/jcsm.8278.
- Pillar G., Berall M., Berry R. et al. Detecting central sleep apnea in adult patients using WatchPAT-a multicenter validation study. *Sleep Breath*. 2020;24(1):387-398. doi: 10.1007/s11325-019-01904-5.
- Julkowska M.M., Saade S., Agarwal G. MVAApp-Multivariate Analysis Application for Streamlined Data Analysis and Curation. *Plant Physiol*. 2019;180(3):1261-1276. doi: 10.1104/pp.19.00235.
- Hosmer D.W., Lemeshow, S. (2000) *Applied Logistic Regression*. Second edition. Wiley, NY.2000; 376p. doi:10.1002/0471722146.
- Salman L.A, Shulman R., Cohen J.B. Obstructive Sleep Apnea, Hypertension, and Cardiovascular Risk: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(2):6. doi: 10.1007/s11886-020-1257-y.
- Chen JS, Pei Y, Li CE, Li YN, Wang QY, Yu J. Comparative efficacy of different types of antihypertensive drugs in reversing left ventricular hypertrophy as determined with echocardiography in hypertensive patients: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020 Nov 15. doi: 10.1111/jch.14047.

Я.М. Вахрушев, А.П. Лукашевич*

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ,
кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела,
Ижевск, Россия

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ТОНКОЙ КИШКИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Ya.M. Vakhrushev, A.P. Lukashevich*

Izhevsk State Medical Academy, Department of Propaedeutics
of Internal Diseases, Izhevsk, Russia

Assessment of the Functional Status of the Small Intestine in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Резюме

Цель работы. Комплексное исследование функционального состояния тонкой кишки и изучение сопряженности его нарушений с развитием неалкогольной жировой болезни печени. **Материалы и методы.** Обследовано 86 больных неалкогольной жировой болезнью печени на стадии стеатоза и стеатогепатита по результатам ультразвукового исследования печени на аппарате «SONIX OP» (Канада) и теста FibroMax компании BioPredictiv (Париж, Франция). Пациентам проводилось исследование глюкозы сыворотки крови на анализаторе «Huma Star 600» (Германия) и инсулина методом иммуноферментного анализа. Рассчитывался показатель инсулинорезистентности HOMA-IR. Для определения нарушений полостного пищеварения в тонкой кишке проводили нагрузочный тест с растворимым крахмалом, мембранного пищеварения — с сахарозой, всасывания — с глюкозой. Избыточный бактериальный рост определяли с использованием водородного дыхательного теста на анализаторе ЛактофаН2 компании АМА (Санкт-Петербург). Для оценки толстокишечной микрофлоры проводили посев кала на дисбиоз. **Результаты.** По клиническим данным, у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени поражение тонкой кишки протекает в стертой форме, однако при исследовании ее функционального состояния выявляется существенное снижение полостного и мембранного пищеварения, усиление всасывания. У обследованных больных констатировано повышение инсулина сыворотки крови по сравнению с контрольной группой ($16,64 \pm 0,78$ мкМЕ/мл против $10,46 \pm 0,56$ мкМЕ/мл, $p < 0,0001$). Индекс HOMA-IR также был увеличен у пациентов по сравнению с контрольной группой ($2,84 \pm 0,11$ против $2,05 \pm 0,07$, $p < 0,0001$). Избыточный бактериальный рост был диагностирован у 62 (72%) больных, при этом при стеатозе печени — у 33 (55%), при стеатогепатите 1 степени активности — у 11 (61,1%), при стеатогепатите 2 степени — у 6 (66,7%), при стеатогепатите 3 степени — у 2 (100%) пациентов. По результатам посева кала дисбиоз был выявлен у 56 (65,1%) пациентов. При проведении корреляционного анализа выявлены отрицательные связи между степенью избыточного бактериального роста и полостным пищеварением, между степенью избыточного бактериального роста и мембранным пищеварением, положительная связь — между степенью избыточного бактериального роста и всасыванием. **Заключение.** Неалкогольная жировая болезнь печени сопровождается нарушениями пищеварительной и резорбтивной функций тонкой кишки, развитием дисбиоза. Эти нарушения нередко носят субклинический характер и могут быть выявлены и оценены после специальных исследований.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, мальабсорбция, избыточный бактериальный рост

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

*Контакты: Анна Павловна Лукашевич, e-mail: anna.lukashevich.89@mail.ru

*Contacts: Anna P. Lukashevich, e-mail: anna.lukashevich.89@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9424-6316>

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 07.09.2020 г.

Принята к публикации 10.11.2020 г.

Для цитирования: Вахрушев Я.М., Лукашевич А.П. КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ТОНКОЙ КИШКИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(6): 468-474. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-468-474

Abstract

The aim. A comprehensive study of the functional state of the small intestine and the study of the relationship of its disorders with the development of non-alcoholic fatty liver disease. **Materials and methods.** 86 patients with non-alcoholic fatty liver disease at the stage of steatosis and steatohepatitis were examined according to the results of ultrasound examination of the liver using the SONIX OP apparatus (Canada) and the FibroMax test of BioPredictiv company (Paris, France). Patients underwent a blood glucose test using an Huma Star 600 analyzer (Germany) and insulin using an enzyme-linked immunosorbent assay. The HOMA-IR insulin resistance index was calculated. In order to determine abnormal digestive disorders in the small intestine, a stress test was performed with soluble starch, membrane digestion with sucrose, absorption with glucose. IDBs were evaluated using a hydrogen breath test on a LactofN2 apparatus from the AMA firm (St. Petersburg). To assess colonic microflora, stool was sown for dysbiosis. **Results.** According to clinical data, in patients with non-alcoholic fatty liver disease, damage to the small intestine occurs in a non-manifest form. However, in the study of the functional state of the small intestine in patients, a significant decrease in cavity and membrane digestion, increased absorption are detected. In patients with non-alcoholic fatty liver disease, an increase in blood insulin was observed compared with the control group ($16,64 \pm 0,78 \mu\text{IU/ml}$ versus $10,46 \pm 0,56 \mu\text{l/ml}$, $p=0,000002$). The HOMA-IR insulin resistance index was also increased in patients compared with the control group ($2,84 \pm 0,11$ versus $2,05 \pm 0,07$, $p=0,00003$). Excessive bacterial growth was diagnosed in 62 (72%) of patients with non-alcoholic fatty liver disease, while with liver steatosis — in 33 (55%), with steatohepatitis 1 degree of activity — in 11 (61,1%), with steatohepatitis 2 degrees — in 6 (66,7%), with steatohepatitis 3 degrees — in 2 (100%) of patients. According to the results of stool stool, dysbiosis was detected in 56 (65,1%) of patients with non-alcoholic fatty liver disease. A correlation analysis revealed negative relationships between the severity of excessive bacterial growth and digestive digestion, between the severity of excessive bacterial growth and membrane digestion, and a positive relationship between the severity of excessive bacterial growth and absorption. **Conclusion.** Non-alcoholic fatty liver disease is accompanied by disorders of the digestive and resorptive functions of the small intestine, and the development of dysbiosis. These disorders are often subclinical in nature and can be identified and evaluated after special studies.

Key words: *non-alcoholic fatty liver disease, malabsorption, excessive bacterial growth*

Conflict of interests

The authors declare that this study, its theme, subject and content do not affect competing interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 07.09.2020

Accepted for publication on 10.11.2020

For citation: Vakhruшев Ya.M., Lukashevich A.P. Assessment of the Functional State of the Gut in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(6): 468-474. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-468-474

АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ИБР — избыточный бактериальный рост, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является распространенным заболеванием печени [1-5]. НАЖБП включает жировую дистрофию, жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов — неалкогольный стеатогепатит и фиброз с возможностью прогрессирования в цирроз печени [6]. Несмотря на активное изучение различных факторов, способствующих развитию НАЖБП, многие аспекты ее патогенеза остаются до конца невыясненными.

В последнее время появляются данные о возможном значении интестинального дисбиоза в развитии НАЖБП [3, 7, 8]. В то же время комплексные исследования, включающие, в том числе, микробиоту кишечника, отсутствуют, хотя интестинопатия может являться фактором риска метаболических

нарушений в печени. Развитие данной проблемы с этих позиций позволило бы изучать функциональные взаимосвязи печени и кишечника при НАЖБП.

Цель нашей работы — комплексное исследование функционального состояния тонкой кишки и изучение сопряженности его нарушений с развитием НАЖБП.

Материалы и методы

В состав анализируемой выборки было включено 86 пациентов с НАЖБП, из них стеатоз печени был выявлен у 60 (69,8%), стеатогепатит — у 26 (30,2%)

пациентов. По степени активности стеатогепатит 1 степени был установлен у 18 (69,2%), 2 степени — у 6 (23,1%), 3 степени — у 2 (7,7%) пациентов. Средний возраст пациентов составил $46,3 \pm 7,5$ лет. Женщин было обследовано 64 (74,4%), мужчин — 22 (25,6%). Средний возраст женщин составил $49,1 \pm 5,6$ лет, мужчин — $41,2 \pm 6,3$ лет.

Критерии включения в исследование: возраст 18-60 лет, НАЖБП на стадии стеатоза и стеатогепатита по результатам ультразвукового исследования печени на аппарате «SONIX OP» (Канада). Ультразвуковые признаки НАЖБП включали увеличение размеров печени, повышение ее эхогенности по отношению к эхогенности почек, относительно сниженная плотность печени по сравнению с селезенкой (печеночно-селезеночный индекс менее 1), уменьшение звукопроводности, затруднение визуализации ветвей печеночной и портальной вен. Степень активности стеатогепатита определяли по биохимическим анализам крови на аланинаминотрансферазу (АЛТ) и аспартатаминотрансферазу (АСТ) с помощью аппарата «Huma Star 600» (Германия). Оценка степени фиброза в печени осуществлялась путем соноэластография на анализаторе AIXPLOERER (Франция) с использованием тестов FibroTest и FibroMax компании BioPredictiv (Париж, Франция).

Критерии исключения из исследования: повреждение печени другой этиологии (алкогольной, лекарственной, вирусной, аутоиммунной), воспалительные заболевания кишечника, беременность и лактация, онкологические заболевания, психические расстройства.

Пациентам проводилось исследование глюкозы сыворотки крови на анализаторе «Huma Star 600» (Германия). Содержание инсулина в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа, используя моноклональные антитела стандартного набора реактивов «DRG Insulin ELISA». Для определения степени компенсаторности повышенного уровня инсулина рассчитывался показатель инсулинорезистентности НОМА-IR по формуле: $[\text{инсулин натощак (мЕД/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)}] / 22,5$.

В оценке функционального состояния тонкой кишки использованы, помимо клинических данных, результаты исследования этапов пищеварительного процесса и состояния кишечной микрофлоры. Для определения нарушений полостного пищеварения в тонкой кишке проводили нагрузочный тест с полисахаридом (растворимым крахмалом), мембранного пищеварения — с дисахаридом (сахарозой), всасывания — с моносахаридом (глюкозой). Все нагрузочные тесты выполнялись аналогично друг другу: вначале натощак определяли уровень глюкозы в капиллярной крови, далее пациенты принимали внутрь 50 г растворимого крахмала, сахарозы или глюкозы, растворенных в 200 мл воды, затем

уровень гликемии оценивался повторно через 30, 60 и 120 минут с помощью прибора «ЭКСКАН-Г» с глюкозооксидазной мембраной МГ-1.

Избыточный бактериальный рост (ИБР) определяли с использованием водородного дыхательного теста, выполненного на аппарате Лактофан2 фирмы АМА (Санкт-Петербург). Сначала пациентам измеряли натощак концентрацию водорода в выдыхаемом воздухе. Далее пациенты принимали внутрь по 20 г лактулозы, растворенной в 200 мл воды. Затем определяли концентрацию водорода каждые 20 минут в течение 2 часов. Результат теста считали положительным при увеличении градиента водорода более 10 ppm в 1-й час исследования [9]. Степень тяжести ИБР оценивали в зависимости от концентрации водорода: 1 степень — увеличение от 10 до 50 ppm, 2 степень — от 50 до 100 ppm, 3 степень — более 100 ppm [10].

Состояние толстокишечной микрофлоры оценивали по концентрации кишечных палочек, стрептококков, энтерококков, бифидобактерий, лактобацилл, золотистого стафилококка, дрожжеподобных грибов, протей, клебсиелл, клостридий, синегнойной палочки и других условно-патогенных микроорганизмов в 1 г кала [11]. Степень тяжести дисбиоза оценивали согласно классификация И.Б. Куваевой, К.С. Ладодо (1991) [12].

Полученные в ходе исследования данные сравнивали с показателями группы контроля, включающей 30 практически здоровых лиц от 18 до 60 лет.

Пациентов включали в исследование после подписания ими информированного добровольного согласия по приказу № 390н Минздравсоцразвития РФ от 23 апреля 2012г (зарегистрирован Минюстом РФ 5 мая 2012г под № 24082), с соблюдением этических принципов.

Анализ данных проводился с помощью программы StatSoft Statistica 10.0.1011. Проверка нормальности распределения проводилась с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка, проверка на равенство дисперсий — методом Ливена. Большинство выборок было приближено к нормальному распределению, в связи с чем использовались статистические методы для параметрических распределений. Для анализа зависимостей использовался метод корреляционного анализа с вычислением коэффициентов линейной корреляции (r) Пирсона. Статистическую значимость различий (p) количественных величин между независимыми группами осуществляли с использованием t -критерия независимых выборок Стьюдента. В зависимых группах использовали t -критерий зависимых выборок. Данные исследования представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение. Различия между группами принимались за статистически значимые при вероятности справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различия между группами (p) $< 0,05$.

Результаты

Пациенты предъявляли жалобы на дискомфорт и боли в правом подреберье — 22 (25,6%), в околопупочной области — 24 (27,9%), по ходу толстой кишки — 14 (16,3%) пациентов. Были отмечены диспепсические симптомы: горечь во рту — у 11 (12,8%), тошнота — у 14 (16,3%), изжога — у 10 (11,6%), метеоризм — у 32 (37,2%), запоры — у 20 (23,3%), поносы — у 15 (17,4%), сочетание запоров и поносов — у 7 (8,1%) пациентов. При объективном исследовании отмечен налет на языке у 67 (77,9%), болезненность при пальпаторном исследовании в правом подреберье — у 18 (20,9%), в околопупочной области — у 28 (32,6%), по ходу толстой кишки — у 12 (14,0%) пациентов. Увеличение размеров печени отмечено у 26 (30,2%) па-

циентов. Таким образом, НАЖБП сопровождают клинические признаки поражения печени и кишечника.

При исследовании функционального состояния тонкой кишки у пациентов в зависимости от стадии НАЖБП не было отмечено существенных различий, но выявлены изменения на всех 3 этапах пищеварительного процесса (табл. 1).

При проведении пробы с растворимым крахмалом отмечено достоверное снижение прироста гликемии у пациентов с НАЖБП по отношению к группе контроля, что означает угнетение полостного гидролиза в тонкой кишке. При проведении пробы с сахарозой также выявлено уменьшение прироста гликемии у пациентов с НАЖБП по отношению к группе контроля, что констатирует недостаточность мембранного гидролиза в тонкой кишке.

Таблица 1. Состояние гидролизно-резорбционного процесса в тонкой кишке у пациентов с НАЖБП (ммоль/л)

Table 1. The state of the hydrolysis-resorption process in the small intestine in patients with non-alcoholic fatty liver disease (mmol/l)

Нагрузочные тесты/ Loading tests	Период исследования/ Test period	НАЖБП на стадии стеатоза/ Patients with steatosis (n=60) M±SD	НАЖБП на стадии стеатогепатита/ Patients with steatohepatitis (n=26) M±SD	Контрольная группа/ Group of control (n=30) M±SD
С крахмалом/ With starch	Натощак/ On an empty stomach	5,67±0,1** ρ ² < 0,0001	5,54±0,12** ρ ² < 0,0001	4,6±0,49
	Через 30 минут после нагрузки/ In 30 minutes after load	5,98±0,2** ρ ¹ =0,002 ρ ² < 0,0001	5,74±0,21** ρ ¹ =0,003 ρ ² < 0,0001	6,95±0,18* ρ ¹ < 0,0001
	Через 60 минут после нагрузки/ In 60 minutes after load	5,77±0,2* ρ ¹ =0,04	4,79±0,35* ρ ¹ < 0,0001	5,87±0,38* ρ ¹ < 0,0001
	Через 120 минут после нагрузки/ In 120 minutes after load	4,93±0,25* ρ ¹ < 0,0001	4,79±0,38* ρ ¹ =0,0015	4,34±0,36* ρ ¹ =0,0008
С сахарозой/ With sucrose	Натощак/ On an empty stomach	5,93±0,11** ρ ² < 0,0001	5,68±0,12** ρ ² < 0,0001	4,69±0,44
	Через 30 минут после нагрузки/ In 30 minutes after load	7,02±0,88* ρ ¹ =0,005	6,93±0,67* ρ ¹ =0,002	6,89±0,18* ρ ¹ < 0,0001
	Через 60 минут после нагрузки/ In 60 minutes after load	6,72±0,25** ρ ¹ < 0,0001 ρ ² < 0,0001	6,2±0,78	5,07±0,41
	Через 120 минут после нагрузки/ In 120 minutes after load	4,97±0,16** ρ ¹ < 0,0001 ρ ² =0,0004	5,27±0,47** ρ ² =0,002	4,33±0,37
С глюкозой/ With glucose	Натощак/ On an empty stomach	5,41±0,1** ρ ² < 0,0001	5,67±0,1** ρ ² < 0,0001	4,71±0,2
	Через 30 минут после нагрузки/ In 30 minutes after load	8,8±0,2** ρ ¹ < 0,0001 ρ ² < 0,0001	8,94±0,15** ρ ¹ < 0,0001 ρ ² < 0,0001	7,0±0,17* ρ ¹ < 0,0001
	Через 60 минут после нагрузки/ In 60 minutes after load	7,9±0,33** ρ ¹ < 0,0001 ρ ² < 0,0001	6,56±0,47* ρ ¹ =0,002	5,91±0,17* ρ ¹ < 0,0001
	Через 120 минут после нагрузки/ In 120 minutes after load	6,18±0,19** ρ ¹ < 0,0001 ρ ² < 0,0001	6,34±0,22** ρ ¹ =0,0004 ρ ² < 0,0001	4,5±0,32

Примечание: * — достоверные изменения к исходному уровню (ρ¹ < 0,05); ** — достоверные изменения к контрольной группе (ρ² < 0,05); n — количество наблюдений
Note: * — reliable changes compared to baseline (ρ¹ < 0,05); ** — reliable changes compared to group of control (ρ² < 0,05); n — number of observations

Прирост гликемии при проведении пробы с глюкозой у пациентов с НАЖБП по отношению к группе контроля был достоверно выше, что указывает на усиление всасывания в тонкой кишке. Также отмечено, что у пациентов с НАЖБП гликемия не снизилась до исходного уровня через 120 минут от начала исследования.

При исследовании содержания инсулина в сыворотке крови у пациентов с НАЖБП базальный уровень инсулина составил $16,64 \pm 0,78$ мкМЕ/мл против $10,46 \pm 0,56$ мкМЕ/мл у группы контроля ($p < 0,0001$). Для анализа полученных данных был вычислен индекс инсулинорезистентности НОМА-IR и отмечено его увеличение у пациентов с НАЖБП по сравнению с контрольной группой ($2,84 \pm 0,11$ против $2,05 \pm 0,07$, $p < 0,0001$).

При копрологическом исследовании у пациентов с НАЖБП была отмечена стеаторея у 50 (58,1%), креаторея — у 22 (25,6%), амилорея — у 34 (39,5%) пациентов.

ИБР был диагностирован у 62 (72%) пациентов с НАЖБП (отмечено увеличение содержания водорода в выдыхаемом воздухе более 10 ppm по сравнению с исходным значением ранее 60-й минуты исследования). При стеатозе печени ИБР был выявлен у 33 (55%), при стеатогепатите 1 степени активности — у 11 (61,4%), при стеатогепатите 2 степени — у 6 (66,7%), при стеатогепатите 3 степени — у 2 (100%) пациентов.

В целом, прирост концентрации водорода в выдыхаемом воздухе у пациентов с НАЖБП к 60-й минуте исследования составил $64,3 \pm 7,8$ ppm против $24,4 \pm 6,5$ ppm у контрольной группы ($p < 0,0001$). При анализе ИБР по степени тяжести 1 степень диагностирована у 40 (64,5%), 2 степень — у 19 (30,7%),

3 степень — у 3 (4,8%) пациентов. При этом достоверной связи между стадией НАЖБП и степенью тяжести ИБР выявлено не было.

В процессе исследования ИБР были отмечены 2 пика концентрации водорода — тонкокишечный и толстокишечный у 24 (38,7%) пациентов с НАЖБП, то есть ИБР у них возникал при сохраненной функции илеоцекального клапана (рис. 1). У 38 (61,3%) пациентов имел место непрерывный рост концентрации водорода, то есть ИБР возникал при илеоцекальной недостаточности (рис. 2).

При проведении корреляционного анализа с вычислением коэффициентов линейной корреляции Пирсона выявлены отрицательные связи между степенью тяжести ИБР и полостным пищеварением в тонкой кишке ($r = -0,68$, $p < 0,05$) и между степенью тяжести ИБР и мембранным пищеварением ($r = -0,53$, $p < 0,05$). Положительная связь определена между степенью тяжести ИБР и всасыванием ($r = 0,44$, $p > 0,05$).

По результатам посева кала дисбиоз был выявлен у 56 (65,1%) пациентов с НАЖБП. При этом было отмечено снижение количества облигатной микрофлоры — бифидобактерий менее 10^9 КОЕ/г у 22 (39,3%) и лактобактерий менее 10^7 КОЕ/г у 20 (35,7%) пациентов. В диагностически значимом титре высевались лактозонегативные и гемолитические кишечные палочки — у 15 (26,8%) и 12 (21,4%) при снижении доли полноценных кишечных палочек — у 18 (32,1%) пациентов соответственно. У многих пациентов были определены те или иные патогенные бактерии — стафилококки, дрожжевые грибки, клостридии и вейлонеллы.

Дисбиоз 1 степени тяжести был диагностирован у 20 (35,7%), 2 степени — у 25 (44,6%), 3 степе-

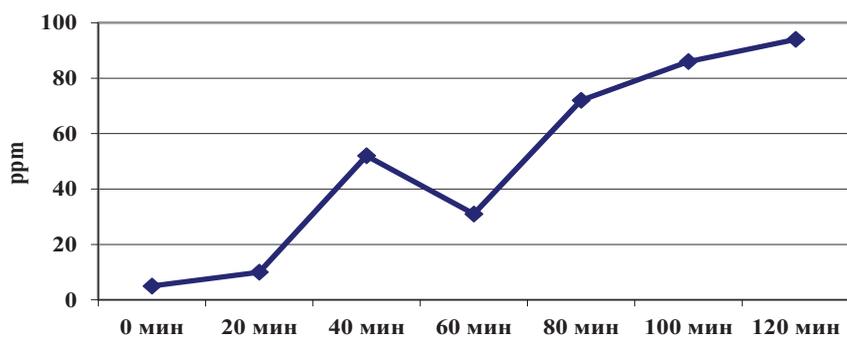


Рисунок 1. ИБР при сохраненной функции илеоцекального клапана
Figure 1. Excessive bacterial growth with preserved function of the ileocecal valve

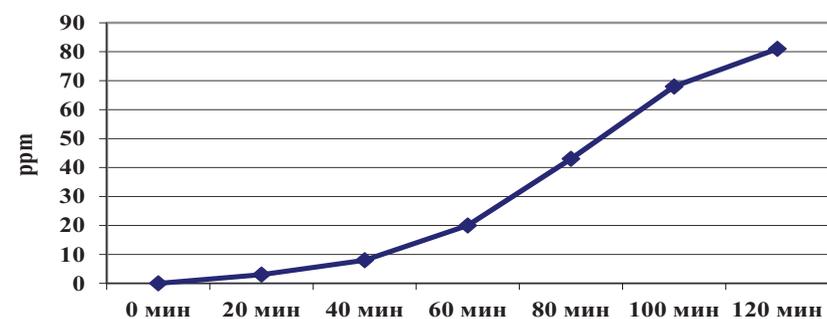


Рисунок 2. ИБР при нарушенной функции илеоцекального клапана
Figure 2. Excessive bacterial growth with impaired function of the ileocecal valve

ни — у 11 (19,6%) пациентов с НАЖБП. При этом была отмечена положительная связь между степенью тяжести дисбиоза и стадией НАЖБП ($r=0,54$, $p > 0,05$). При проведении корреляционного анализа между степенью тяжести дисбиоза и показателем НОМА-IR выявлена положительная связь ($r=0,72$, $p < 0,05$), то есть имеется прямая зависимость между степенью нарушения кишечной микрофлоры и выраженностью инсулинорезистентности.

Обсуждение

У больных НАЖБП на фоне снижения полостного и пристеночного пищеварения наблюдается увеличение резорбции глюкозы в кишечнике. Усиление всасывания глюкозы возможно объяснить увеличением содержания инсулина в крови и наличием инсулинорезистентности. Повышение проницаемости кишечного эпителия при НАЖБП может быть обусловлено и снижением одного из белков плотных контактов кишечного эпителия ZO-1 [7]. Наши данные подтверждаются литературными сведениями, согласно которым при контаминации патогенными и условно-патогенными микроорганизмами тонкой кишки снижаются полостное и мембранное пищеварение, нарушается энтерогепатическая циркуляция с образованием токсичных метаболитов, что приводит к увеличению проницаемости стенки кишки для токсинов, снижению барьерных функций печени и кишечника [3].

В нашем исследовании у большинства пациентов выявлен ИБР, причем выраженность ИБР коррелировала с повышением тяжести НАЖБП. Схожие данные получены и другими исследователями, отметившими, что у больных стеатогепатитом ИБР встречается чаще, чем в среднем в популяции, и колеблется в пределах от 50% до 77,8% [7, 10, 13].

Причины, приводящие к развитию ИБР при НАЖБП, до конца не известны. В последнее время обсуждаются данные, свидетельствующие о снижении моторики желудочно-кишечного тракта у пациентов, страдающих НАЖБП. Так, скорость орцекального транзита у пациентов с НАЖБП была замедлена в 22% случаев. Это может быть одним из условий для развития и прогрессирования ИБР в тонкой кишке [14]. Важнейшее значение в формировании и прогрессировании ИБР имеет нарушение функций илеоцекального клапана, поскольку в этом случае фекальная микрофлора ретроградно колонизирует тонкую кишку [2].

По данным наших исследований в структуре микробиоты при ИБР превалирует патогенная микрофлора. Ранее Кожевников А.А. и соавт. (2017) отметили по 16S рРНК секвенированию у детей со стеатозом печени увеличение количества *Escherichia coli* по сравнению с группой контроля [15]. По данным Плотниковой Е.Ю. (2017 г.), на

уровне филов у больных со стеатогепатитом и ожирением установлено повышение *Bacteroidetes* и уменьшение *Firmicutes* относительно здоровых лиц. При стеатогепатите и ожирении *Firmicutes* снижены преимущественно за счет двух семейств: *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae*, с наибольшим уменьшением родов *Blautia* и *Faecalibacterium*. Повышение *Proteobacteria* связано с увеличением содержания *Enterobacteriaceae* (особенно *Escherichia*) [8]. Качественные и количественные нарушения состава микробиоты рассматриваются в качестве индуктора ФНО α -стимулированной воспалительной реакции в печени [3, 7, 8]. Предполагается несколько механизмов, посредством которых ИБР может способствовать прогрессированию НАЖБП: избыточное поступление в кровотоки бактериальных эндотоксинов (липополисахарида, пептидогликанов, липотейхоевой кислоты, бактериального флагеллина, неметильных фрагментов бактериальной ДНК), повышение проницаемости кишечной стенки, а также увеличение выработки эндогенного этанола [13]. О тесной функциональной взаимосвязи между состоянием печени и кишечной микрофлоры свидетельствует и наблюдение Кожевникова А.А. и соавт. (2017), когда детям с НАЖБП назначение пробиотиков, содержащих *Lactobacillus*, приводило к снижению АЛТ в 80% случаев [15].

Заключение

НАЖБП часто и закономерно сопровождается нарушениями функций тонкой кишки, в частности, пищеварительной и резорбтивной, развитием дисбиоза. Эти нарушения нередко носят субклинический характер и могут быть выявлены и оценены лишь после специальных исследований. Изучение энтеральных функций расширяет представления о патогенезе НАЖБП и указывают на необходимость лечения не только НАЖБП, но и коррекции энтеральных функций и восстановления микробиоценоза.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Я.М. Вахрушев (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9424-6316>): разработка концепции и дизайна исследования; проверка критически важного интеллектуального содержания; окончательное утверждение рукописи для публикации

А.П. Лукашевич (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4634-2658>): сбор, анализ и интерпретация данных; обоснование и написание рукописи

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication.

Ya.M. Vakhrushev (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9424-6316>): development of the concept and design of the study; checking critical intellectual content; final approval of the manuscript for publication
A.P. Lukashevich (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4634-2658>): collection, analysis and interpretation of data; justification and writing of the manuscript

Список литературы/References:

1. Бабенко А.Ю., Лаевская М.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени — взаимосвязи с метаболическим синдромом. Русский медицинский журнал. 2018; 1(1): 34-40.
Babenko A.Yu., Laevskaya M.Yu. Non-alcoholic fatty liver disease — relationships with metabolic syndrome. Russkij medicinskij zhurnal. 2018; 1(1): 34-40 [In Russian].
2. Вахрушев Я.М., Лукашевич А.П., Сучкова Е.В. Ассоциация избыточного интестинального бактериального роста и заболеваний гепатобилиарного тракта. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(1): 64-69. doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-64-69.
Vakhrushev Ya.M., Lukashevich A.P., Suchkova E.V. Association of intestinal bacterial overgrowth and diseases of hepatobiliary tract. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(1): 64-69. doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-64-69 [in Russian].
3. Козлова И.В., Лаптева Е.А., Лекарева Л.И. Неалкогольная жировая болезнь печени и кишечник: взаимосвязи и взаимовлияния. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 138(2): 86-91.
Kozlova I.V., Lapteva E.A., Lekareva L.I. Nonalcoholic fatty liver disease and colon: the relationship and interaction. Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2017; 138(2): 86-91 [In Russian].
4. Логачева И.В., Рязанова Т.А., Макарова В.Р. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у кардиологических больных с избыточной массой тела и ожирением. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018; 28(6): 27-37. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-6-27-37
Logacheva I.V., Ryzanova T.A., Makarova V.R. et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Cardiac Patients with Overweight and Obesity. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2018; 28(6): 27-37. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-6-27-37 [In Russian].
5. Маршалко Д.В., Пчелин И.Ю., Шишкин А.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: коморбидность, клиническое значение и методы диагностики фиброза печени. Медицинские науки. 2018; 2: 14-17.
Marshalko D.V., Pchelin I.Y., Shishkin A.N. Nonalcoholic fatty liver disease: comorbidities, clinical significance and evaluation of liver fibrosis. Meditsinskie nauki. 2018; 2: 14-17 [In Russian].
6. Звенигородская Л.А. Неалкогольная жировая болезнь печени: эволюция представлений, патогенетические акценты, подходы к терапии. Трудный пациент. 2015; 10-11: 37-43.
Zvenigorodskaya L.A. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Evolution of Concepts, Pathogenetic Accents Approaches to Therapy. Trudnyy patsiyent. 2015; 10-11: 37-43 [In Russian].
7. Масленников Р.В., Евсютина Ю.В. Неалкогольная жировая болезнь печени, желчные кислоты и кишечная микробиота. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018; 28(4): 84-90. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-4-84-90
Maslennikov R.V., Evsyutina Yu.V. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Bile Acids and Intestinal Microbiota. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2018; 28(4): 84-90. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-4-84-90 [In Russian].
8. Плотникова Е.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени и микрофлора кишечника. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2017; 2: 76-85.
Plotnikova E.Yu. Non-alcoholic fatty liver disease and intestinal microflora. Gastroenterologiya Sankt-Peterburga. 2017; 2: 76-85 [In Russian].
9. Полуэктова Е.А., Ляшенко О.С., Шифрин О.С. и др. Современные методы изучения микрофлоры желудочно-кишечного тракта человека. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014; 2: 85-91.
Poluektova Ye.A., Lyashenko O.S., Shifrin O.S. et al. Modern methods of studying of human gastrointestinal microflora. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2014; 2: 85-91 [In Russian].
10. Ардатская М.Д., Гарушьян Г.В., Мойсак Р.П. и др. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке у больных неалкогольной жировой болезнью печени. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2018; 4: 92-97. doi: 10.26269/zt25-ms29
Ardatskaya M.D., Garushyan G.V., Moysak R.P. et al. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth syndrome in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik. 2018; 4: 92-97. doi: 10.26269/zt25-ms29 [in Russian].
11. Володин Н.Н., Кафарская Л.И., Коршунов В.М. Характеристика микроорганизмов, колонизирующих кишечник человека. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2002; 5: 98-104.
Volodin N.N., Kafarskaja L.I., Korshunov V.M. Characteristics of microorganisms colonizing the human intestine. Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii. 2002; 5: 98-104 [In Russian].
12. Куваева И.Б., Ладодо К.С. Микроэкологические и иммунные нарушения у детей. Москва: Медицина. 1991; 224 с.
Kuvaeva I.B., Ladodo K.S. Microecological and immune disorders in children. Moskva: Medicina. 1991; 224 p. [In Russian].
13. Филатова И.А., Козлова Н.М., Тирикова О.В. и др. Роль синдрома избыточного бактериального роста в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени. Дневник Казанской медицинской школы. 2018; 4(22):104-108.
Filatova I.A., Kozlova N.M., Tiricova O.V. et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth syndrome in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. Dnevnik Kazanskoj meditsinskoj shkoly. 2018; 4(22):104-108 [In Russian].
14. Федосина Е.А., Жаркова М.С., Маевская М.В. Бактериальная кишечная микрофлора и заболевания печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2009; 19(6):73-81.
Fedosyina Ye.A., Zharkova M.S., Maevskaya M.V. Bacterial intestinal microflora and diseases of the liver. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2009; 19(6):73-81 [In Russian].
15. Кожевников А.А., Раскина К.В., Мартынова Е.Ю. и др. Связь состояния кишечной микробиоты с заболеваниями человека и трансплантация микробиоты как способ восстановления ее нормального состава. РМЖ. Медицинское обозрение. 2017; 2: 92-98.
Kozhevnikov A.A., Raskina K.V., Martynova E.Yu. et al. The relationship between the gut microbiota and human diseases, and the transplantation of microbiota as a way to restore its normal composition. RMZh. Meditsinskoye obozreniye. 2017; 2: 92-98 [In Russian].

Н.Ф. Плавунов^{1,2}, В.А. Кадышев*^{1,2}, С.С. Ким¹,
Н.А. Гончарова¹

¹— ГБУ «Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова», Москва, Россия

²— ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, Москва, Россия

ДИАГНОСТИКА СТРЕПТОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ ВРАЧАМИ ОТДЕЛЕНИЯ НЕОТЛОЖНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ: ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ «СТРЕПТАТЕСТА»

N.F. Plavunov^{1,2}, V.A. Kadyshev*^{1,2}, S.S. Kim¹, N.A. Goncharova¹

¹— First aid station named after A.S. Puchkov, Moscow, Russia

²— Federal State budget institution of higher education «A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», Moscow, Russia

Diagnosics of Streptococcal Infection by Emergency Department Doctors: First Experience of Application of the «Streptatest»

Резюме

Эффективность лечения острого тонзиллита напрямую зависит от этиологической диагностики и соблюдения принципов рациональной этиотропной антибактериальной терапии. В настоящее время в качестве единственного показания к назначению системной антибактериальной терапии рассматривается стрептококковый генез воспаления. Представлены результаты клинико-статистического анализа вызовов к пациентам с острым тонзиллитом и проведением экспресс-диагностики стрептококковой инфекции с использованием «Стрептатеста». За период с 30.07.2018г по 30.11.2018г врачами бригад отделения неотложной медицинской помощи взрослому и детскому населению проведена экспресс-диагностика β-гемолитического стрептококка группы А у 252 пациентов с острым тонзиллитом с жалобой на «боль в горле», возраст которых варьировал от 3 до 44 лет. Данная экспресс-диагностическая система «Стрептатест», основанная на методе иммунохроматографического анализа, позволила в ранние сроки выявить у 117 (46,4%) пациентов β-гемолитический стрептококк группы А и своевременно назначить этиотропную антибактериальную терапию. Вторая группа составила 135 (53,6%) пациентов с полученным отрицательным результатом экспресс-теста «Стрептатест». В группе с положительным результатом проведения экспресс-теста основную часть составили дети дошкольного и школьного возраста — 92 (78,6%) пациента. У 114 (97,5%) пациентов с выявленным β-гемолитическим стрептококком группы А клинические симптомы по шкале Центора в модификации МакАйзека оценены от 3 до 5 баллов. Ранняя этиологическая верификация острого тонзиллита позволила соблюдать стратегию предупреждения распространения антимикробной резистентности и снижения устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам.

Ключевые слова: скорая и неотложная медицинская помощь, β-гемолитический стрептококк группы А, «Стрептатест»

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 28.07.2020 г.

Принята к публикации 28.10.2020 г.

*Контакты: Валерий Александрович Кадышев, e-mail: damask51@rambler.ru

*Contacts: Valery A. Kadyshev, e-mail: damask51@rambler.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4414-5337>

Для цитирования: Плавунув Н.Ф., Кадышев В.А., Ким С.С. и др. ДИАГНОСТИКА СТРЕПТОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ ВРАЧАМИ ОТДЕЛЕНИЯ НЕОТЛОЖНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ: ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ «СТРЕПТАТЕСТА». Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(6): 475-482. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-475-482

Abstract

The effectiveness of the treatment of acute tonsillitis directly depends on the etiological diagnosis and adherence to the principles of rational etiotropic antibiotic therapy. Currently, streptococcal genesis of inflammation is considered as the only indication for the appointment of systemic antibiotic therapy. The article presents the results of clinical and statistical analysis of calls to patients with acute tonsillitis and express diagnostics of streptococcal infection using «Streptatest». For the period from 30.07.2018 until 30.11.2018 Doctors of the emergency department teams for adults and children performed express diagnostics of group A β -hemolytic streptococcus in 252 patients with acute tonsillitis complaining of «sore throat», whose age ranged from 3 to 44 years. This rapid diagnostic system «Streptatest», based on the method of immunochromatographic analysis, made it possible to identify as early as possible in 117 (46.4%) patients β -hemolytic streptococcus group A and promptly prescribe etiotropic antibiotic therapy to them. The second group consisted of 135 (53.6%) patients with a negative result of the «Streptatest» rapid test. In the group with a positive result of the express test, the main part was made up of children of preschool and school age — 92 (78.6%) patients. In 114 (97.5%) patients with diagnosed group A β -hemolytic streptococcus, clinical symptoms according to the McIsaac modified Centor scale were rated from 3 to 5 points. Early etiological verification of acute tonsillitis made it possible to follow the strategy of preventing the spread of antimicrobial resistance and reducing the resistance of microorganisms to antibacterial drugs.

Key words: ambulance and emergency medical care, group A β -hemolytic streptococcus, «Streptatest»

Conflict of interests

The authors declare that this study, its theme, subject and content do not affect competing interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 28.07.2020

Accepted for publication on 28.10.2020

For citation: Plavunov N.F., Kadyshch V.A., Kim S.S. et al. Diagnostics of Streptococcal Infection by Emergency Department Doctors: First Experience of Application of the «Streptatest». The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(6): 475-482. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-475-482

БГСА — β -гемолитический стрептококк группы А, ОНМПВиДН — отделения неотложной медицинской помощи взрослому и детскому населению, ОТ — острый тонзиллит,

Введение

В структуре сезонной заболеваемости как у детей, так и у взрослых лидируют острые респираторные инфекции, протекающие с поражением верхних дыхательных путей [1]. Наиболее частыми возбудителями острого тонзиллита (ОТ) являются респираторные вирусы (аденовирусы, вирус Эпштейна-Барр, энтеровирусы), но к воспалению лимфоидного глоточного кольца и развитию ОТ могут приводить и другие респираторные вирусы. Среди представителей бактериальных возбудителей, вызывающих респираторную патологию, первостепенное значение имеет β -гемолитический стрептококк группы А (БГСА), который является возбудителем ОТ в 20-40% случаев у детей и в 10-20% случаев у взрослых [1-3]. В возрасте ранее 3 лет и старше 45 лет вероятность стрептококковой этиологии ОТ минимальна [4, 5].

Проблема ОТ по-прежнему сохраняет свою актуальность как во врачебном, так и в общемедицинском плане, в связи с высоким уровнем заболеваемости и необоснованно высокой частотой бесконтрольного применения антибактериальной терапии.

Большинство выполненных научных работ связано с изучением течения тяжелых форм ОТ и возникающих осложнений. Однако легкие и среднетяжелые формы ОТ требуют более дифференцированного подхода к лечению и рациональному назначению

антибактериальной терапии. В этих условиях этиологическая диагностика ОТ остается серьезной проблемой и нечасто находит применение в амбулаторных условиях [6].

Дифференцировать заболевания, вызываемые БГСА от других инфекций, в том числе от вирусных, важно для назначения ранней и адекватной антибактериальной терапии. Традиционный метод бактериологического исследования этиологии возбудителей ОТ (как наиболее достоверный метод) затруднен из-за специфических условий культивирования стрептококка и длительностью исследования от 24 до 48 ч в условиях лаборатории стационара. Проведение экспресс-диагностики стрептококковой инфекции с использованием экспресс-диагностической системы «Стрептатест» занимает 5 минут с возможностью его использования во время осмотра больных с ОТ врачами выездных бригад отделения неотложной медицинской помощи без применения дополнительного оборудования [7].

Экспресс-диагностическая система «Стрептатест» относится к тестам второго поколения и представляет собой метод иммунохроматографического анализа определения специфического антигена стрептококка группы А с помощью забора одного орофарингеального мазка. Средняя специфичность и чувствительность этой современной тест-системы составляет 95% и 97%, соответственно [3]. Исполь-

зование «Стрептатеста» в условиях догоспитального этапа на выездных бригадах отделений неотложной медицинской помощи позволяет максимально рано выявить пациентов с БГСА, своевременно назначить им рациональную этиотропную антибактериальную терапию, предупредить развитие постстрептококковых осложнений и обеспечить благоприятный прогноз заболевания [8].

В течение последних лет предлагаются клинические и параклинические ориентировочные шкалы для балльной оценки вероятности стрептококковой инфекции. Наибольшее распространение получила шкала Центора в модификации МакАйзека (Шкала) [5]. Несмотря на широкое применение, есть данные, показывающие низкую специфичность такого метода [8].

Целью исследования явилось определение целесообразности применения экспресс-диагностической системы для определения *in vitro* β-гемолитического стрептококка группы А «Стрептатест» в условиях оказания неотложной медицинской помощи выездными бригадами отделения неотложной медицинской помощи взрослому и детскому населению Государственного бюджетного учреждения «Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова» Департамента здравоохранения г. Москвы (ГБУ «ССиНМП им. А.С. Пучкова» ДЗМ).

Задачи исследования

1. Выявить распространенность БГСА у пациентов с острым тонзиллитом (ангиной), обращающихся за медицинской помощью в службу оказания неотложной медицинской помощи.
2. Определить диагностическую точность оценочной шкалы Центора в модификации МакАйзека при установлении диагноза «острый тонзиллит» выездными бригадами отделения неотложной медицинской помощи взрослому и детскому населению (ОНМПВиДН) у пациентов с выявленным положительным результатом экспресс-теста «Стрептатест».
3. Проследить катамнез пациентов с положительным результатом экспресс-теста «Стрептатест».

Материалы и методы

В ГБУ «ССиНМП им. А.С. Пучкова» ДЗМ в период с 30 июля по 30 ноября 2018г. проведено открытое, проспективное наблюдательное исследование со сроком наблюдения 4 месяца по диагностике БГСА у пациентов с острым тонзиллитом. Обратившимся за медицинской помощью 357 пациентам (213 пациентов мужского и 144 пациентов женского пола, средний возраст $29,16 \pm 1,34$ лет) с жалобой на «боль в горле» и установленным диагнозом «острый тонзиллит (ангина)», врачами выездных бригад ОНМПВиДН выполнен весь необходимый объем медицинской помощи согласно «Алгоритмам оказания неотложной медицинской помощи больным бригадами отделений неотложной медицинской помощи взрослому и детскому населению» [9].

Проведена экспресс-диагностика этиологии острого тонзиллита с применением «Стрептатеста» 252 пациентам, соответствующим критериям включения: возраст от 3 до 44 лет, не получавшим антибактериальную терапию за неделю до осмотра и на момент обращения, с суммарной оценкой клинических симптомов ОТ по шкале Центора в модификации МакАйзека от двух и более баллов.

Критериями исключения из исследования являлись: возраст пациента менее 3 и старше 44 лет; оценка клинических проявлений ОТ по шкале Центора МакАйзека один балл и менее; антибактериальная терапия на момент осмотра пациента или в течение недели до проведения экспресс-теста «Стрептатест».

У всех пациентов получены информированные письменные согласия на проведение диагностики ОТ с применением экспресс-теста «Стрептатест» с регистрацией полученного результата в карте вызова ОНМПВиДН (учетная форма № 110/у) и карте клиничко-диагностической оценки индивидуального наблюдения пациента с диагнозом «острый тонзиллит (ангина)» с использованием шкалы Центора МакАйзека и экспресс-диагностической системы «Стрептатест» (см. схему).

Перед началом исследования было проведено обучение врачей по правилам применения «Стрептатеста», интерпретации полученного результата и правилам заполнения «Карты клиничко-диагностической оценки индивидуального наблюдения пациента с диагнозом «острый тонзиллит (ангина)» с использованием Шкалы. Шкала включает следующие клинические симптомы ОТ с оценкой в 1 балл: температура тела более 38°C ; отсутствие кашля; увеличение и болезненность подчелюстных лимфатических узлов; отечность небных миндалин и наличие экссудата; возраст 3-14 лет.

В ходе исследования проводилось наблюдение за пациентами, для чего анализировалась информация, полученная из территориальных городских поликлиник округа. В течение суток после установления диагноза ОТ пациенты были обеспечены динамическим наблюдением врача территориальной городской поликлиники. Проводился анализ информации о диагнозе, установленном врачом поликлиники, назначенной терапии и наличии осложнений заболевания. Антибактериальная терапия назначалась всем пациентам с полученным положительным результатом «Стрептатест», а у пациентов с отрицательным результатом экспресс-теста с оценкой по Шкале более 3 баллов и с учетом клинической симптоматики, указывающей на тяжесть течения.

В исследовании применялась экспресс-диагностическая система для определения *in vitro* β-гемоли-

дата: _____ время: _____ № отделения _____ № бригады: _____ № карты вызова _____

Таблица 1

Критерий	Балл	Отметить при наличии «V»
Температура тела > 38 С	1	
Отсутствие кашля	1	
Увеличение и болезненность шейных лимфоузлов	1	
Отечность миндалин и наличие налетов	1	
Возраст 3-14 лет	1	
Возраст 15-44 года	0	
Возраст > 45 лет	-1	
Итоговый балл		

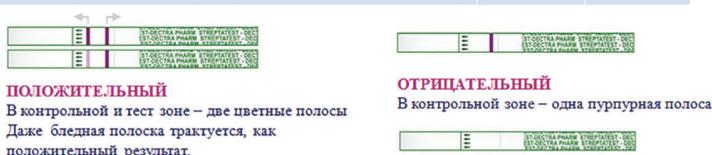
Таблица 2

Количество баллов по Шкале Центора МакАйзека	Рекомендуемая терапия
1 балл	Антибиотик не требуется
2 балла	Антибиотик на усмотрение врача
3-5 баллов	Антибиотик требуется

Для дифференциальной диагностики вирусного и стрептококкового тонзиллофарингита по клинической картине используется Шкала Центора МакАйзека. Необходимо указать знаком «V» наличие положительного критерия в соответствии с представленными в таблице 1. Итоговый балл указывается в графе «Итоговый балл». В таблице 2 представлена справочная информация по интерпретации шкалы Центора МакАйзека. В таблице 3 указывается необходимость назначения АБ терапии в зависимости от количества набранных баллов по Шкале Центора МакАйзека.

Таблица 3

	Да	Нет
Необходимость назначения антибактериальной терапии в соответствии со Шкалой Центора МакАйзека		



При отсутствии полос анализ выполнен неправильно. Необходимо повторить процедуру еще раз.

Таблица 4

Критерий	Положительный	Отрицательный
Экспресс-тест Стрептатест		

*нужно поставить «V»

Таблица 5

	Да	Нет
Необходимость назначения антибактериальной терапии в соответствии с результатом экспресс-теста		

Для инструментальной дифференциальной диагностики вирусного и стрептококкового тонзиллофарингита используется экспресс-диагностическая система Стрептатест. В таблице 4 необходимо указать знаком «V» положительный (две полоски) или отрицательный (одна полоска) результат теста. В таблице 5 указывается необходимость назначения АБ терапии в соответствии с результатом экспресс-теста.

Схема. Карта клинико-диагностической оценки индивидуального наблюдения пациента с диагнозом «острый тонзиллит (ангина)» с использованием шкалы Центора МакАйзека и экспресс-диагностической системы «Стрептатест».

Scheme. Card of clinical and diagnostic assessment of individual observation of a patient diagnosed with acute tonsillitis (tonsillitis) using the Centor McIsaac scale and the «Streptatest» express diagnostic system

тического стрептококка группы А «Стрептатест» («БИОСИНЕКС Акционерное общество», Франция (Код по ОКПД-2 (ОКП) 21.20.23.110).

Диагностический алгоритм применения экспресс-теста «Стрептатест» проводился следующим образом. Сначала готовился экстрагирующий реагент в пробирке. В экстракционную пробирку наливали по 4 капли экстрагирующего реагента А и к нему добавляли 4 капли экстрагирующего реагента В, слегка взбалтывали, чтобы перемешать оба раствора. С помощью шпателя придерживали язык и специальным тампоном брали мазок с небных миндалин, зева пациента. Тампон опускали в подготовленную экстракционную пробирку с круговым вращением его в растворе в течение одной минуты. Затем тампон отжимали о стенку внутри пробирки и утилизировали. В пробирку опускали тест-полоску к экстрагирующему раствору и через пять минут анализировали тест. На тест-полоске имеются две зоны: тестовая и контрольная. Интерпретация результатов оценивалась по появлению полосы пурпурного цвета в контрольной зоне, что свидетельствовало о правильности проведения теста. В тестовой зоне отсутствие полоски соответствовало отрицательному результату, а ее появление — положительному результату, свидетельствующему о наличии БГСА [7]. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием методов математической статистики, «Statistica 10.0» (StatSoft Inc. США). Качественные значения представляли в абсолютных числах (n) и процентах (%), которые сравнивали по

критерию χ^2 Пирсона. Из совокупности данных рассчитывались следующие показатели: средняя арифметическая вариационного ряда (M) и ее ошибка (m), среднее квадратичное отклонение (δ). Использовались непараметрические критерии анализа Уайта и Вилсона — Манна — Уитни; достоверность различий полученных данных оценивалась по критерию χ^2 Пирсона, за уровень значимости принимали значения $p < 0,05$.

Результаты

Проведение экспресс-диагностики стрептококковой инфекции с использованием «Стрептатеста» выполнялось у пациентов, соответствующих критериям включения. За период исследования врачами ОНМПВиДН диагноз ОТ был установлен у 252 пациентов с различными заболеваниями верхних дыхательных путей, с жалобой на «боль в горле», средний возраст составил $13,1 \pm 1,28$ лет (от 3 до 44 лет). Соотношение лиц мужского и женского пола среди пациентов составило 1,13:1, соответственно.

По результатам проведенного экспресс-теста выделены две группы пациентов. В первую группу включены пациенты с ОТ и выявленным БГСА — 117 (46,4%) человек, во вторую группу вошли пациенты с ОТ с полученным отрицательным результатом экспресс-теста «Стрептатест» — 135 (53,6%) человек. Согласно полученным данным представленным в таблице 1, наиболее часто положительный резуль-

тат экспресс-теста «Стрептатест» встречался у пациентов в возрасте от 3 до 29 лет (113; 96,7%), средний возраст составил 17,14±0,62 лет. Среди пациентов второй группы (135 человек) преобладали дети до 18 лет — 110 (81,5%), средний возраст которых составил 7,31±0,72 лет.

Лица мужского пола первой группы составили 67 (57,3%) человек, женского — 50 (42,7%). Во второй группе мужской пол встречался в 50,4% случаях (68 пациентов), женский — в 49,6% (67 пациентов). Среди обеих групп пациенты по полу распределились без значимой статистической разницы (p > 0,05).

Таблица 1. Распределение пациентов с диагнозом «Острый тонзиллит» по возрасту

Table 1. Distribution of patients diagnosed with Acute tonsillitis by age

Результат экспресс-теста The result is a rapid test	Возраст пациентов Age of patients						Всего In total
	3-7 лет/years	8-11 лет/years	12-15 лет/years	16-18 лет/years	19-29 лет/years	30-44 лет/years	
Положительный результат экспресс-теста (первая группа, n=117) абс., % Positive rapid test result (first group, n=117) absolute %	27 (23,1)	17 (14,5)	21 (18,0)	27 (23,1)	21 (18,0)	4 (3,3)	117 (46,4)
Отрицательный результат экспресс-теста (вторая группа n=135) абс., % Negative rapid test result (second group, n=135) abs %	57 (42,2)	23 (17,1)	17 (12,6)	13 (9,6)	17 (12,6)	8 (5,9)	135 (53,6)
Всего, n=252 абс., % In total abs %	84 (33,3)	40 (15,9)	38 (15,1)	40 (15,9)	38 (15,1)	12 (4,7)	252 (100)

Таблица 2. Критерии оценки результатов применения экспресс-теста «Стрептатест»

Table 2. Criteria for the evaluation of the application of the rapid test «Streptatest»

Группы больных Group of patients	Возраст, годы M±m Age, years	Сроки установления диагноза дни The time of diagnosis, days M±m	Фебрильная температура Febrile temperature		Оценка по шкале Центора МакАйзека Score of the Centre scale of McIsaac		Антибактериальная терапия Antibacterial therapy	
			Частота абс % Frequency absolute %	Длительность (дней) Duration, days M±m	2 балла абс % 2 points abs %	3-5 баллов абс % 3-5 points abs %	Рекомендована врачом абс % Recommended by a doctor abs %	Не рекомендована врачом абс % Not recommended by a doctor abs %
1 группа (n=117) положительный результат «Стрептатест» Group 1 (n=117) positive result «Streptatest»	11,60±0,98	2,53±0,49	102 (87,2)	4,57±0,32	3 (2,5)	114 (97,5)	117 (100)	0
2 группа (n=135) отрицательный результат «Стрептатест» Group 2 (n=135) Negative result «Streptatest»	6,14±1,09	3,50±0,32	119 (88,4)	5,22±0,54	6 (4,5)	129 (95,5)	79 (58,5)	56 (41,1)
Значимость различий Significance of differences	p=0,04	p=0,02	p=0,01	p=0,05	p=0,03	p=0,01	p=0,01	p=0,01

Как видно из таблицы 2, в первой группе пациентов диагноз стрептококкового тонзиллита устанавливали в среднем на 5-й день заболевания. В клинической картине ОТ у большинства пациентов (102;87,2%) боль в горле сочеталась с фебрильной температурой со средней длительностью лихорадки $4,57 \pm 0,32$ дня. Дополнительно оценивалась реакция регионарных периферических лимфатических узлов (подчелюстных, передне- и заднешейных). Увеличение лимфатических узлов отмечено у 87 (74,4%) пациентов. У 114 (97,5%) пациентов с выявленным БГСА клинические симптомы по Шкале оценены от 3 до 5 баллов. Всем пациентам данной группы назначена этиотропная антибактериальная терапия согласно Национальным клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации «Острый тонзиллофарингит» (2016), Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Острый тонзиллит у детей» (2016) [8, 10].

Во второй группе пациентов диагноз ОТ устанавливался в среднем на 4-й день заболевания. Температура фебрильного характера регистрировалась у большинства пациентов (118; 88,1%), со средней длительностью лихорадочного периода 5,2 дня. Клинические симптомы по Шкале от 3 до 5 баллов встречались у 129 (95,5%) пациентов. Назначение антибактериальной терапии было рекомендовано 79 (58,5%) пациентам. Назначение системной антибактериальной терапии при отрицательном результате «Стрептатеста» обосновано тяжестью течения заболевания, длительно сохраняющейся фебрильной лихорадкой, возрастной характеристикой пациентов, наличием коморбидности [10].

В клинической картине ОТ у пациентов обеих групп отмечено наличие налетов на передней поверхности небных миндалин. Кашель у пациентов первой группы встречался у 3 (2,6%) больных, во второй группе — у 9 (6,7%).

Пациенты из двух групп с оценкой клинических симптомов от 3 до 5 баллов по Шкале составили 243 (96,4%) человека (первая группа — 114, вторая — 129 человек), которым по дизайну исследования тре-

бовалось проведение антибактериальной терапии. По результатам проведенной экспресс-диагностики БГСА, назначение антибактериальной терапии не потребовалось 129 пациентам (53,1%) второй группы.

Из 117 пациентов первой группы врачами территориальных городских поликлиник осмотрен 91 (77,8%) пациент, из которых диагноз ОТ был подтвержден у 79 (86,8%) больных, а у 12 (13,2%) пациентов не подтвердился. У 64 (81%) больных применен стартовый антибактериальный препарат, рекомендованный врачом ОНМПВиДН (амоксциллин или амоксицилина клавуланат в течение 10 дней). Средняя продолжительность приема амоксицилина/амоксицилина клавуланата, рекомендованного врачами ОНМПВиДН и продолженного амбулаторно у 49 (76,6%) пациентов, составила $8,3 \pm 2,7$ дней. Остальным 15 (23,4%) пациентам врачами амбулаторного звена стартовая антибактериальная терапия была заменена на препараты из группы макролидов. Осложнений ОТ не наблюдалось.

Катамнез 26 (22,2%) пациентов (взрослых — 19, детей — 7) со стрептококковым тонзиллитом проследить не удалось из-за отказа пациентов (или родителей пациентов) от осмотра врачом территориальной городской поликлиники.

Обсуждение

В исследовании по сбору и обработке данных по опыту применения изделия медицинского назначения «Стрептатест» у 252 пациентов с ОТ положительный результат выявлен у 117 (46,4%) пациентов. Основную часть в данной группе составили дети — 92 (78,6%): дошкольного возраста — 27 (23%) детей (средний возраст $6,14 \pm 0,34$) и школьного возраста — 65 (55,6%), средний возраст $16,31 \pm 0,78$. В группе пациентов с отрицательным результатом проведения «Стрептатеста» дети дошкольного возраста составили 57 (42,2%) человек (средний возраст $4,18 \pm 0,92$ лет) и школьного возраста — 53 (39,2%) ребенка (средний возраст $10,17 \pm 0,13$ лет) (табл. 3).

Таблица 3. Сравнительное распределение пациентов с диагнозом «Острый тонзиллит» по возрасту
Table 3. Comparative distribution of patients diagnosed with Acute tonsillitis by age

Группы больных Group of patients	Возраст пациентов Age of patients		
	3-7 лет Абс (%)	7-18 лет Абс (%)	19-44 лет Абс (%)
1 группа (n=117) положительный результат «Стрептатест» Group 1 (n=117) positive result «Streptatest»	27(23%)	65(55,6%)	25(21,4%)
2 группа (n=135) отрицательный результат «Стрептатест» Group 2 (n=135) Negative result «Streptatest»	57(42,2%)	53 (39,2%)	25 (18,5%)
Значимость различий Significance of differences	$p = 0,003$	$p = 0,014$	$p = 0,68$

Полученные данные согласуются с рекомендациями «Практического руководства по диагностике и лечению БГСА-фарингитов» Американского общества инфекционистов (IDSA) (2012), где указывается на обоснованность выполнения экспресс-теста детям и подросткам и отсутствие такой необходимости у взрослых в связи с относительно более низкой распространенностью БГСА-тонзиллофарингитов в старшем возрасте [11].

При определении у пациента по наиболее распространенной Шкале МакАйзека клинических симптомов, соответствующих 4-5 баллам, вероятность БГСА-этиологии ОТ составляет более 50%. Однако, внедрение ряда клинических и клинико-параклинических шкал (Walsh, 1975; Breese, 1977; Centor, 1984; McIsaac, 1998) в клиническую практику во многих странах хотя и позволило сократить назначение антибактериальных препаратов, но не решило проблему выявления пациентов со стрептококковым тонзиллитом [4]. Эти данные нашли подтверждение в нашем исследовании. Так в группе пациентов с отрицательным результатом «Стрептатеста» (135 пациентов), пациенты с клиническими симптомами по шкале МакАйзека от 3 до 5 баллов встречались в 95,5% (129 пациентов). Высокая частота наблюдаемости клинических симптомов ОТ по Шкале в обеих группах наглядно демонстрирует недостаточность выявления ОТ стрептококковой этиологии только в соответствии с данной Шкалой.

Острый тонзиллит является одной из основных причин для назначения антибактериальной терапии на догоспитальном этапе. Большинство острых воспалительных заболеваний ротоглотки имеет вирусную этиологию, несмотря на это антибактериальную терапию ОТ врачи общей практики назначают в 95% случаев [4]. Это объясняется трудностями дифференциальной диагностики между стрептококковым тонзиллитом и заболеванием, имеющим вирусную природу.

Опыт применения экспресс-тестов на БГСА при ОТ в Европейских странах (Франция, Финляндия) и США привело к снижению частоты необоснованного назначения антибиотиков (во Франции на 41%) при отсутствии увеличения осложнений [11]. В нашем исследовании пациенты из двух групп с оценкой клинических симптомов от 3 до 5 баллов по Шкале составили 243 (96,4%) человека (первая группа (n=117) — 114 (97,5%), вторая (n=135) — 129 (95,5%) человек), которым, согласно дизайна исследования требовалось проведение антибактериальной терапии. По результатам проведенной экспресс-диагностики БГСА, 129 (53,1%) пациентам второй группы назначение антибактериальной терапии не требовалось.

Применение экспресс-теста «Стрептатеста» с полученным положительным результатом позволило врачам отделения неотложной медицинской помощи взрослому и детскому населению ГБУ «ССиНМП им. А.С. Пучкова» ДЗМ расширить диагностические

возможности и своевременно рекомендовать рациональную этиотропную антибактериальную терапию.

Выводы

1. Определение *in vitro* β-гемолитического стрептококка группы А при помощи экспресс-диагностической системы «Стрептатест» позволило врачам выездных бригад ОНМПВиДН верифицировать БГСА у пациентов с диагнозом «острый тонзиллит (ангина)» при первичном обращении у 117 (46,4%) пациентов.
2. В группе пациентов с полученным положительным результатом проведения экспресс-теста «Стрептатест» основную часть составили дети дошкольного и школьного возраста.
3. Простота исполнения, быстрота получения результата, высокая чувствительность и специфичность, а также отсутствие специальных условий для проведения диагностики позволило эффективно применять экспресс-диагностическую систему «Стрептатест» врачами ОНМПВиДН для дифференциальной диагностики стрептококковой этиологии острого тонзиллита и своевременно рекомендовать им этиотропную антибактериальную терапию.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку и написание статьи и одобрили финальную версию перед публикацией

Н.Ф. Плавунов (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1296-1760>): концепция и дизайн исследования, редактирование текста

В.А. Кадышев (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1414-5337>): концепция и дизайн исследования, сбор и обработка клинического материала, написание текста

Н.А. Гончарова (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8275-230X>): сбор и обработка клинического материала, редактирование текста

С.С. Ким (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6791-462X>): написание текста

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication.

N.F. Plavunov (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1296-1760>): concept and design of the research, editing

V.A. Kadyshev (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1414-5337>): concept and design of the research, clinical material collection and processing, text writing

N.A. Goncharova (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8275-230X>): clinical material collection and processing, editing

S.S. Kim (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6791-462X>): text writing

Список литературы / References:

1. Котов Р.В., Рахманова И.В. Современный подход к лечению острых заболеваний верхних дыхательных путей. Вопросы современной педиатрии. 2012;11 (4):107-110. doi:10.15690/vsp.v11i1.140.

- Kotov R.V., Rakhmanova I.V. Modern approach to treatment of acute diseases of the upper respiratory tract. Questions of modern Pediatrics. 2012;11(4):107-110. doi:10.15690/vsp.v11i1.140. [in Russian].
2. Артюшкин С.А., Еремина Н.В. Дифференциальная диагностика и рациональная терапия вирусных поражений верхних дыхательных путей. Русский медицинский журнал. Оториноларингология. 2016;4:245-250.
Artyushkin S.A., Eremina N.V. Differential diagnosis and rational therapy of viral lesions of the upper respiratory tract. Russian medical journal. Otorhinolaryngology. 2016;4:245-250 [in Russian].
 3. Shulman S.T., Bisno A.L., Clegg H.W., et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2012;55(10):1279-82. doi: 10.1093/cid/cis847.
 4. Поляков Д.П. Современные аспекты диагностики острого стрептококкового тонзиллофарингита у детей. Вопросы современной педиатрии. 2013;12(3):46-51. doi: 10.15690/vsp.v12i3.680.
Polyakov D.P. Modern aspects of diagnostics of acute streptococcal tonsillopharyngitis in children. Issues of modern Pediatrics in 2013;12(3):46-51. doi: 10.15690/vsp.v12i3.680. [in Russian].
 5. McIsaac W.J., Goel V., To T. et al. The validity of sore throat score in family practice. CMAJ. 2000;163(7):811-815.
 6. Полякова А.С., Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К. и др. Бактериальные инфекции верхних дыхательных путей — как лечить? Медицинский Совет. 2018;(17):94-102. doi:10.21518/2079-701X-2018-17-94-102
Polyakova A.S., Bakradze M.D., Tatchenko V.K. et al. Bacterial infections of the upper respiratory tract: how to treat? Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2018;(17):94-102. doi:10.21518/2079-701X-2018-17-94-102. [in Russian].
 7. Дарманян А.С. Практическое применение современных методов диагностики стрептококковой инфекции в стационаре. Педиатрическая фармакология. 2013;10(5):97-100. doi:10.15690/pf.v10i5.832.
Darmanyany A.S. Practical application of modern methods of diagnostics of streptococcal infection in a hospital. Pediatric pharmacology. 2013;10(5):97-100. doi: 10.15690/pf.v10i5.832. [in Russian].
 8. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Острый тонзиллофарингит». 2016;24с. National Medical Association of Otorhinolaryngologists. Clinical recommendations of the Ministry of health of the Russian Federation «Acute tonsillopharyngitis». 2016; 24p. [in Russian].
 9. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 06.10.2017г. № 718 «Об утверждении Алгоритмов оказания неотложной медицинской помощи больным бригадами отделений неотложной медицинской помощи взрослому и детскому населению». Москва. 2017;17с.
Order of the Department of health of the city of Moscow dated 06.10.2017 № 718 «On approval of Algorithms for providing emergency medical care to patients by teams of emergency departments for adults and children». Moscow. 2017;17p. [in Russian].
 10. Союз педиатров России. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Острый тонзиллит у детей». 2016;24с.
Union of pediatricians of Russia. Clinical recommendations of the Ministry of health of the Russian Federation "Acute tonsillitis in children". 2016;24p. [in Russian].
 11. Portier H., Grappin M., Chavanet P. New strategies for angina case management in France. Bull. Acad. Natl. Med. 2003; 187 (6): 1107 — 1116.

Deepak L Bhatt, Michael Szarek, Bertram Pitt, Christopher P Cannon, Lawrence A Leiter, Darren K McGuire, Julia B Lewis, Matthew C Riddle, Silvio E Inzucchi, Mikhail N Kosiborod, David Z I Cherney, Jamie P Dwyer, Benjamin M Scirica, Clifford J Bailey, Rafael Díaz, Kausik K Ray, Jacob A Udell, Renato D Lopes, Pablo Lapuerta, P Gabriel Steg, SCORED Investigators

Сотаглифлозин у больных сахарным диабетом и хронической болезнью почек Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease

Clin Nephrol. 2020 Nov 16. doi: 10.5414/CN110327. Online ahead of print.

Введение

В настоящее время недостаточно изучена эффективность и безопасность ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2, таких как сотаглифлозин, в профилактике сердечно-сосудистых событий у пациентов с диабетом и хронической болезнью почек с альбуминурией или без нее.

Материалы и методы

Было проведено многоцентровое двойное слепое исследование, в котором приняли участие пациенты с сахарным диабетом 2 типа (уровень гликированного гемоглобина $\geq 7\%$), хронической болезнью почек (скорость клубочковой фильтрации от 25 до 60 мл/минуту/1,73/м² площади поверхности тела.) и риском развития сердечно-сосудистых событий. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1: 1 для приема сотаглифлозина или плацебо. Первичная конечная точка была изменена во время исследования на суммарную конечную точку: общее число смертей от сердечно-сосудистых причин + госпитализации по поводу сердечной недостаточности + экстренные обращения по поводу сердечной недостаточности. Исследование было завершено досрочно из-за прекращения финансирования.

Результаты

Из 19 188 прошедших скрининг пациентов 10 584 были включены в исследование, 5 292 были отнесены к группе сота-

глифлозина и 5 292 отнесены к группе плацебо. Наблюдение длилось в среднем 16 месяцев. Частота первичных конечных событий составила 5,6 событий на 100 пациенто-лет в группе сотаглифлозина и 7,5 событий на 100 пациенто-лет в группе плацебо (отношение рисков 0,74; 95% доверительный интервал [ДИ] от 0,63 до 0,88; $P < 0,001$). Для исходной ко-первичной конечной точки первого случая смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта отношение рисков составило 0,84 (95% ДИ, 0,72–0,99); для исходной ко-первичной конечной точки первого случая смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализации по поводу сердечной недостаточности отношение рисков составляло 0,77 (95% ДИ, 0,66–0,91). Диарея, генитальные микотические инфекции и диабетический кетоацидоз чаще встречались при приеме сотаглифлозина, чем при приеме плацебо.

Заключение

У пациентов с диабетом и хронической болезнью почек, с альбуминурией или без нее, применение сотаглифлозина приводило к более низкому совокупному риску смерти от сердечно-сосудистых причин, госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и экстренных обращений по поводу сердечной недостаточности, чем плацебо, но было связано с большей частотой побочных эффектов.

