

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

2021 год

Архивъ
• внутренней •
медицины

The Russian Archives
of Internal Medicine

TOM 11

№ 3

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,
РКНПБ 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,
Министерство 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: 10.20514/2226-6704-2021-3



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

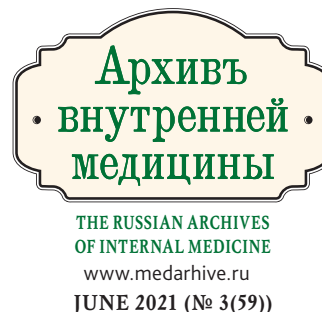
Tatiana V. Adasheva — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Bayan A. Ainabekova — Dr. Sci. (Med.), prof., Medical University of Astana (Kazakhstan, Astana)
Nikolai T. Vatutin — Dr. Sci. (Med.), prof., M. Gorky Donetsk National Medical 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 Science, 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.



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. Efremova, 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: 10.20514/2226-6704-2021-3

СОДЕРЖАНИЕ

Лекции

- М.З. Гасанов, В.П. Терентьев*
Профессор Кудревецкий Василий Васильевич —
малоизвестные факты биографии 165

Обзорные статьи

- Г.А. Игнатенко, Г.Г. Тарадин,
Н.Т. Ватутин, А.А. Калуга,
Ю.Д. Костямин*
Фибрилляция предсердий при
гипертрофической кардиомиопатии 173

- В.Н. Ларина, А.А. Рыжих,
Л.И. Бикбаева*
Пост-ковидный период: современный взгляд
и клинические особенности 186

- Е.С. Фомина, В.С. Никифоров*
Артериальная жесткость и сосудистое старение:
последствия артериальной гипертензии 196

- Е.В. Шелеско, О.И. Шарипов,
Н.А. Черникова, О.Н. Ершова,
П.Л. Калинин, Д.Н. Зинкевич*
Аспирационный пневмонит при назальной
ликворее. Обзор литературы 203

- Е.И. Панова, М.С. Пиманкина*
Коронавирусная инфекция у пациента
с ожирением (обзор литературы) 209

Оригинальные статьи

- И.А. Крылова, В.И. Купаев,
А.В. Лямин*
Микробиологическая характеристика
биоценоза кишечника амбулаторных
пациентов, имеющих поведенческие
факторы риска хронических
неинфекционных заболеваний 217

Разбор клинических случаев

- В.В. Диденко, Г.А. Калашиник,
Ю.Ю. Карпенко, Е.Н. Харламова*
Описание клинического случая терапии
адалимумабом и секукинумабом пациентки
с псориатическим артритом 225

- Е.В. Резник, Т.Л. Нгуен,
С.В. Борисовская, Л.В. Брылев,
А.В. Желнин, Н.Е. Сексяев*
Клинический случай наследственного
транстиретинового амилоидоза 229

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

- M.Z. Gasanov, V.P. Terentyev*
Professor Kudrevetski Vasily Vasilievich —
Little Known Biography Facts 165

REVIEW ARTICLES

- G.A. Ignatenko, G.G. Taradin,
N.T. Vatutin, A.A. Kaluga,
Yu.D. Kostyamin*
Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy ... 173

- V.N. Larina, A.A. Ryzhikh,
L.I. Bikbaeva*
Post-COVID 19 Period: Modern State
and Clinical Features 186

- E.S. Fomina, V.S. Nikiforov*
Arterial Stiffness and Vascular Aging: Effects
of Hypertension 196

- E.V. Shelesko, O.I. Sharipov,
N.A. Chernikova, O.N. Ershova,
P.L. Kalinin, D.N. Zinkevich*
Aspiration Pneumonitis with Nasal Liquorrhea.
Literature Review 203

- E.I. Panova, M.S. Pimankina*
Coronavirus Infection an Obese Patient
(Literature Review) 209

ORIGINAL ARTICLE

- I.A. Krylova, V.I. Kupaev,
A.V. Ljamin*
Microbiological Characteristics of Intestinal
Biocenosis of Ambulator Patients Having
Behavioral Risk Factors for Chronic
Non-Communicable Diseases 217

ANALYSIS OF CLINICAL CASES

- V.V. Didenko, G.A. Kalashnik,
Ju.Ju. Karpenko, E.N. Harlamova*
Description of the Clinical Case of Adalimumab
and Secukinumab Therapy of a Patient with
Psoriatic Arthritis 225

- E.V. Reznik, T.L. Nguyen,
S.V. Borisovskaya, L.V. Brylev,
A.V. Zhelnin, N.E. Seksyaev*
A Clinical Case of the Hereditary Transthyretin
Amyloidosis 229

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>

DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-3-165-172

УДК 61(470+571)(092)

М.З. Гасанов*, В.П. Терентьев

ФГБОУ ВО Рост ГМУ Минздрава России, кафедра внутренних болезней № 1, Ростов-на-Дону, Россия

ПРОФЕССОР КУДРЕВЕЦКИЙ ВАСИЛИЙ ВАСИЛЬЕВИЧ — МАЛОИЗВЕСТНЫЕ ФАКТЫ БИОГРАФИИ

M.Z. Gasanov*, V.P. Terentyev

Rostov State Medical University, Internal Medicine Department № 1, Rostov-on-Don, Russia

Professor Kudrevetski Vasily Vasilievich — Little Known Biography Facts

Резюме

Кудревецкий Василий Васильевич (1859-1937? гг.) — терапевт, доктор медицины, профессор, действительный статский советник. Профессиональная деятельность ученого была связана с Императорским Варшавским университетом, в котором он заведовал кафедрой факультетской терапевтической клиники (1895 по 1910 гг.), был деканом медицинского факультета и исполнял обязанности ректора (1909-1910 гг.). Профессор Кудревецкий В.В. был учеником выдающегося ученого, академика Павлова И.П. Под его руководством в небольшой лаборатории клиники проф. С.П. Боткина они проводили первые фундаментальные исследования и экспериментальные работы, посвященные физиологии пищеварения. Накопленный опыт по этой теме позволил Кудревецкому в 1890 году защитить докторскую диссертацию, научным консультантом которой выступил сам Иван Петрович. Результаты фундаментальных работ Кудревецкого В.В. легли в основу научных представлений о физиологии пищеварительной системы и не потеряли своей актуальности сегодня.

Ключевые слова: Кудревецкий Василий Васильевич, Императорский Варшавский университет

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 06.02.2021 г.

Принята к публикации 16.04.2021 г.

Для цитирования: Гасанов М.З., Терентьев В.П. ПРОФЕССОР КУДРЕВЕЦКИЙ ВАСИЛИЙ ВАСИЛЬЕВИЧ — МАЛОИЗВЕСТНЫЕ ФАКТЫ БИОГРАФИИ. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(3): 165-172. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-3-165-172

Abstract

The scientist's professional activities were associated with the Imperial University of Warsaw, where he headed the department of the faculty therapeutic clinic (1895-1910), was the dean of the medical faculty and acting as the rector (1909-1910). Professor Kudrevetski V.V. was a scholar of an outstanding scientist, academician Pavlov I.P. Under his leadership in a small laboratory of the prof. S.P. Botkin clinic, they carried out the first fundamental research and experimental work on the physiology of digestion. The accumulated experience on this topic allowed Kudrevetski to defend his doctoral dissertation in 1890, the scientific consultant of which was Ivan Petrovich himself. The results of fundamental works of V.V. Kudrevetski formed the basis of scientific ideas about the physiology of the digestive system and have not lost their relevance today.

Key words: Kudrevetski Vasily Vasilievich, Imperial University of Warsaw

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 06.02.2021

Accepted for publication on 16.04.2021

For citation: Gasanov M.Z., Terentyev V.P. Professor Kudrevetski Vasily Vasilievich — Little Known Biography Facts. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(3): 165-172. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-3-165-172

*Контакты: Гасанов Митхат Зульфугарович, e-mail: mitkhat@mail.ru

*Contacts: Mitkhat Z. Gasanov, e-mail: mitkhat@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5856-0404>

Василий Васильевич, сын священнослужителя, родился 21 января 1859 года в городе Почеп Черниговской губернии [2]. Путь в медицину оказался для него, действительно, «извилист и тернист». Среднее образование он получил в Черниговской духовной семинарии.



Рисунок 1. Проф. Кудревецкий В.В. (1897 год)
Figure 1. Prof. Kudrevetski V.V. (1897)

Проявив высокие способности к обучению, уже после 4 класса в 1878 году он поступил в Императорский Новороссийский университет в г. Одесса, в котором окончил естественное отделение физико-математического факультета со степенью кандидата естественных наук в 1882 году [3]. Затем в течение 2-х лет слушал лекции на математическом отделении того же факультета, а на 2 курсе перевелся в Императорскую Военно-медицинскую академию (г. Санкт-Петербург) и только в январе 1885 года был зачислен в студенты 3 курса.

С этого времени поиски призвания были завершены. Выбор студента Василия уверенно пал на медицину. Несмотря на молодые годы, в свои 26 лет он имел широкий кругозор, был незаурядной личностью, обладал навыками ораторского мастерства. В 1887 году Кудревецкий В.В. получил диплом со степенью лекаря с отличием и, пройдя по конкурсу, был удостоен высокой чести остаться в Академии для прохождения трехлетнего усовершенствования [4]. Для этой цели его определили на службу в число врачей Клинического военного госпиталя, а также ординатором терапевтической («Боткинской») клиники, которую возглавлял тогда проф. Л.В. Попов [5]. Не прерывая клиническую работу, Василий Васильевич трудился над диссертационным исследованием «Материалы к физиологии поджелудочной железы», которое представил к защите 10 ноября 1890 года. Эта работа была выполнена под руководством будущего Нобелевского лауреата, ученого с мировым именем, академика И.П. Павлова. В своем заключительном слове Кудревецкий В.В. отмечал: «исследование это исполнено мною по предложению и под руководством глубокоуважаемого профессора Ивана Петровича Павлова, которому и приношу здесь свою искреннюю бла-

годарность за все его труды и теплое внимание, которое он уделял мне при выполнении этой работы» [6].

Василий Васильевич произвел первое количественное определение «жирового и крахмального ферментов» в поджелудочном соке, изучил влияние экстирпации солнечного сплетения на секреторную функцию pancreas, доказал (с помощью метода перерождения) наличие секреторных волокон в симпатическом нерве и допустил присутствие в нем волокон, задерживающих секрецию поджелудочной железы. Результатами своей экспериментальной работы Кудревецкий В.В. показал, что прямое раздражение нервов в обстановке острого опыта вызывало секрецию поджелудочного сока, в значительной степени богатого плотными веществами и ферментами по сравнению с соком, получаемым у собак с постоянной фистулой протока поджелудочной железы в хроническом опыте. Он также отмечал, что в «нервном» соке белковый фермент может содержаться в активной форме [7]. Эти экспериментальные данные создали предпосылки для будущих исследований в этой области и легли в основу современных научных представлений о физиологии пищеварительной системы.

Василий Васильевич всегда с теплотой отзывался о своем Учителе. До наших дней сохранились воспоминания о его работе в клинике С.П. Боткина с академиком И.П. Павловым, опубликованные к 150-летию со дня его рождения.

«Ивана Петровича вспоминаю и я, как и все его многочисленные ученики, с чувством глубокого преклонения и благодарности. Мне посчастливилось поработать под руководством Павлова еще в начальный период его исследований, посвященных физиологии

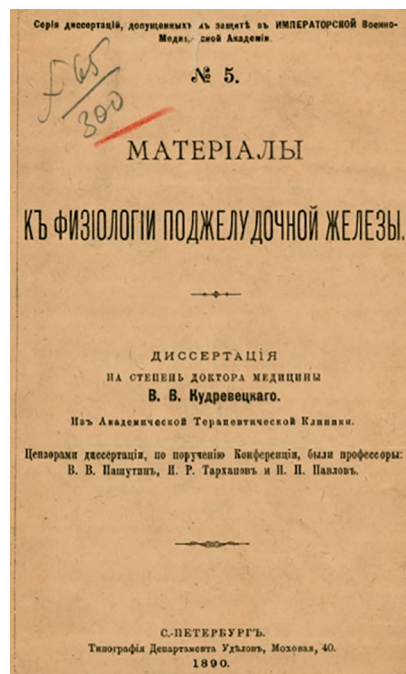


Рисунок 2. Копия обложки диссертации Кудревецкого В.В. (1890)

Figure 2. A copy of the cover of V.V. Kudrevetski's dissertation (1890)

пищеварения. Это было почти 50 лет тому назад, когда Иван Петрович работал в скромной лаборатории клиники проф. С.П. Боткина. То был маленький деревянный домик с двух комнатах, находившийся в уединенном уголке сада клиники. И сам домик, и вся обстановка его были до крайности скромны, иллюстрацией чему мог служить, например, «термостат», сконструированный самим Иваном Петровичем, состоявший из жестяной коробки из-под сардин, прикрепленной к железному штативу и подогреваемой маленькой керосиновой лампой. В этой лаборатории и были сделаны многие его работы по физиологии пищеварения. Лаборатория была предназначена для экспериментальной разработки клинических, главным образом фармакологических тем, предлагаемых С.П. Боткиным его ординаторам, что давало Ивану Петровичу возможность проводить подобные работы. Ординатор, получивший задание, обращался за помощью и руководством к фактическому шефу лаборатории, т.е. к Ивану Петровичу, который обыкновенно в таких просьбах не отказывал. Мало того, если он интересовался данной темой, то начинал разрабатывать ее со свойственным ему увлечением, отдавая такой случайной работе немало труда и времени, причем иногда разрабатывал для конкретного случая даже особую новую методику. Получались солидные научные работы, печатавшиеся в качестве диссертаций на степень доктора медицины. Благодаря такому стечению обстоятельств Павлов физиолог стяжал себе реноме незаурядного фармаколога экспериментатора, и когда в Военно-медицинской академии освободилась кафедра фармакологии, она была предложена ему; он занимал эту кафедру 5 лет до перехода на кафедру физиологии» [9].

Проф. Кудревецкий отмечал, что в некоторых из этих диссертаций, когда они появлялись в печати, недостаточно подчеркивалось, что главным вдохновителем и руководителем при их выполнении был именно Иван Петрович. «Получалась, как мы, ученики его, говорили ему тогда с возмущением, в некотором роде экспроприация его заслуг. Но Иван Петрович с добродушием отвечал: «Это все неважно, главное, чтобы истина была найдена». И такое бескорыстие «не от мира сего» проявлял он и в дальнейшей своей научной деятельности. Таким же он был и в отношении всякого рода житейских благ.

«Хотя прошло уже с тех пор немало лет, я живо вспоминаю как общую картину, так и отдельные эпизоды оживленной работы, происходившей в этой маленькой лаборатории. Утром в определенный час мы (работало нас тогда регулярно только три человека) уже на своих местах, каждый из нас имеет свое задание на этот день, мы ждем Ивана Петровича. Но он не заставлял долго ждать себя. Он приходит, отмахав немалый путь своей быстрой энергичной походкой (жил он далеко от лаборатории), бодро настроенный и дружески приветливый. Прежде чем приступить к очередной работе, он обменивается с нами своими мыслями по поводу данных последних опытов, причем всегда внимательно выслушивает и наши мнения; иногда завязывается даже спор по тому или другому вопросу. Эта манера

обсуждать весь материал, получаемый лабораторией, со своими учениками как с равноправными сотрудниками создавала особенно приятную атмосферу. Происходили у нас в минуты досуга и «светские» разговоры, но подобные темы, видно, мало его интересовали, хотя и при этом он иногда оживлялся, острит и весело смеялся», — вспоминал Василий Васильевич.

При всей своей простоте в общении, когда дело касалось работы, акад. Павлов И.П. был строг и требователен к своим ученикам, что доставляло им немало огорчений, например, в связи с необходимостью многократного повторения каждого опыта. Павлов И.П. учил, что надо стремиться к тому, чтобы физиологический опыт воспроизводился с таким же постоянством и точностью, как и любой физический и что только тогда можно было утвердить полученный вывод.

«Большое оживление в работу лаборатории вносил Иван Петрович своим особым воодушевлением и даже азартом, с которым он разрабатывал поставленные им вопросы. Особенно резко это проявлялось, когда при том или ином опыте намечался какой-либо новый факт. А в цикле его исследований, открывших много нового, это было частым явлением. Если в таком случае кто-либо из его учеников засиживался в лаборатории до поздней ночи, чтобы закончить положенные исследования над тем или иным пищеварительным соком, полученным при очередном опыте, Иван Петрович не мог удержаться, чтобы не прибежать в лабораторию ночью и узнать окончательные результаты опыта, не дожидаясь утра» [9].

Такое воодушевление работой проявлялось и в том, что Иван Петрович охотно делился своими лабораторными переживаниями со всяким подходящим собеседником, пусть даже он был посторонним человеком для его лаборатории. Примером его увлеченности делом и яркого желания заинтересовать других тем,



Рисунок 3. В лаборатории профессора Боткина С.П. (1880-е). Слева направо: профессора Смирнов Г.А., Кудревецкий В.В., Павлов И.П. и Верховский Б.В.

Figure 3. In the laboratory of Professor S.P. Botkin (1880s). From left to right: Professors Smirnov G.A., Kudrevetsky V.V., Pavlov I.P. and Verkhovsky B.V.



Рисунок 4. «Лаборатория при клинике Вилье, 1889-ый год. Е.О. Шумова-Симановская, И. Павлов, В. Кудревецкий и Н. Кетчерг. Моя первая великолепная самостоятельная школа», — написано на обороте фотографии рукой Ивана Петровича [8]

Figure 4. «Laboratory at the Villiers Clinic, 1889th year. E.O. Shumova-Simanovskaya, I. Pavlov, V. Kudrevetski and N. Ketcherg. My first great independent school», — written on the back of the photo by the hand of Ivan Petrovich [8]

что так занимало его самого, может послужить одна малоизвестная история. Как-то Иван Петрович устроил конкурс на лучшее предсказание результатов опыта по тому, как вливание в желудок собаки щелочного раствора отразится на отделении соляной кислоты. Для этого им был пущен подписной лист по всем лабораториям Института экспериментальной медицины, причем каждый участник вносил еще и по 20 копеек. Василий Васильевич писал, что «получилось чрезвычайно интересное и веселое состязание, в котором приняли участие шефы всех лабораторий со своими учениками». Он также вспоминал и то, как угощали чаем всех посещавших лабораторию во время перерыва в работе. «Чай заваривался в стеклянной колбе и подавался гостям в химических стаканах больших размеров, а для помешивания давались стеклянные палочки, употребляющиеся при химических опытах» [9].

Такая рабочая и вместе с тем дружелюбная атмосфера, созданная академиком Павловым И.П. в своих лабораториях, благотворно влияла на становление молодых ученых, делавших тогда свои первые научные шаги.

После защиты диссертации Василий Васильевич работал ординатором в той же терапевтической клинике. За особые успехи в обучении его в 1891 году командировали на стажировку за границу «с научной целью».



Рисунок 5. Группа первых практикантов Института экспериментальной медицины. Верхний ряд 2-й слева А.Н. Мокеев; средний ряд: в центре акад. И.П. Павлов, 2-й слева — Г.С. Шубенко, 1-й справа — Кудревецкий В.В., 3-я справа — Шумова-Симановская Е.О.; нижний ряд — в центре — Долинский И.Л. (1893 год)

Figure 5. Group of the first residents of the Institute of Experimental Medicine. Top row 2nd from the left A.N. Mokeev; middle row: in the center of acad. I.P. Pavlov, 2nd from left — G.S. Shubenko, 1st from the right — Kudrevetski V.V., 3rd from the right — Shumova-Simanovskaya E.O.; bottom row — in the center — Dolinsky I.L. (1893)



Рисунок 6. Фотоколлаж, посвященный деятельности Русского медицинского общества при Варшавском университете. Вверху — фото очередного заседания общества, внизу — фото председателя общества — проф. Кудревецкого В.В., а также труды, издаваемые членами общества (1913 год)

Figure 6. Photo collage dedicated to the activities of the Russian Medical Society at the University of Warsaw. Above — a photo of the next meeting of the society, below — a photo of the chairman of the society — prof. Kudrevetski V.V., as well as works published by members of the society (1913)

Тогда это было неотъемлемым условием Конференции Императорской Военно-медицинской Академии для представления к профессорскому званию. Посещая лаборатории известных европейских светил медицинской науки того времени, доктор Кудревецкий получал современные знания, пополнял свой научный и клинический опыт, устанавливал новые профессиональные связи [10].

В те годы вопросы диагностики и лечения инфекционной патологии и вакцинации стояли особенно остро, что отразилось и в научных работах ученого. После стажировки им были опубликованы такие работы, как «Ueber Tuberculose des Pankreas» (в переводе с нем. «О туберкулезе поджелудочной железы», 1892), «Zur Lehre von der durch Wirbelsäulentumoren bedingten Compressionserkrankung des Rückenmarkes» (в переводе с нем. «К теории компрессионной болезни спинного мозга, вызванной опухолями позвоночника», 1892), «Recherches experimentales sur l'immunisation contre la diphthérie» (в переводе с франц. «Экспериментальные исследования по иммунизации против дифтерии», 1893) и др.

Однако успех на Родине не заставил его долго ждать, и вскоре ему было присвоено звание сначала приват-доцента Военно-медицинской академии по внутренним болезням с кликой, а затем и профессора. Высочайшим приказом по гражданскому ведомству (21 апреля 1895 года) он был назначен сначала экстраординарным профессором, а затем (4 декабря 1899 года) — ординарным профессором Императорского Варшавского Университета по кафедре факультетской терапевтической клиники [11, 12].

Он высоко ценил оказанное ему доверие медицинского факультета и с энтузиазмом взялся за работу. В те годы кафедра получила новое оборудование, которое позволяло вести не только клиническую, но и научную деятельность, производить постановку экспериментов. Она располагалась в стенах больницы Святого Духа в Варшаве. В отчете по факультетской клинике за 1900-й год профессор докладывал о чтении лекций студентам, проведении практических занятий, пролеченных на 50-ти койках сотрудниками кафедры 844 стационарных и 2841 амбулаторных больных [13].

Учебный процесс на кафедре был неразрывно связан с клинической деятельностью и был построен по принципу «больной-книга-больной». Каждый из студентов в клинике курировал своего больного (в течение года их было от 3-х до 5-ти), то есть ежедневно должен был его обследовать и следить за течением болезни, назначенным лечением, вести историю болезни, которую затем необходимо было доложить. Это кураторство велось под наблюдением и контролем ординаторов и профессора. Раз в неделю сам профессор со студентами всей клиники делал обход, причем каждый студент докладывал о своих наблюдениях за неделю, а присутствующие студенты принимали участие в обсуждении наиболее интересных клинических случаев. Кроме того, студенты делились на группы и в вечернее время устраивали обходы клиники с ординаторами. Такой подход, наряду с клиническими лекциями, давал студентам возможность следить за всем, что происходило в госпитале в течение всего года, способствовал формированию клинического мышления и постепенно приучал их к самостоятельной практической деятельности [14]. В клинической лаборатории студенты проводили разного рода химические, микроскопические и бактериологические исследования, необходимые в диагностике заболеваний курируемых каждым студентом больных. В течение обучения они знакомились со всеми методами клинического исследования и отрабатывали эти навыки во время освоения дисциплины. Студенты активно привлекались к участию в исследовании амбулаторных больных и практиковались в сборе анамнеза и жалоб, осмотре и физикальном обследовании под контролем ординаторов, а раз в неделю и профессора. Они также посещали клинические вскрытия, где сопоставляли обнаруженные ими патологоанатомические находки с прижизненными симптомами и проявлениями болезней, продемонстрированных им ранее в госпитале [15].

В летний вакационный период с 1900 по 1908 гг Василий Васильевич ежегодно выезжал за границу «с ученой целью», где проводил много времени в клиниках и лабораториях, расширяя свой научный кругозор и выступая на научных форумах. Он продолжил разрабатывать темы иммунизации от дифтерии, натуральной оспы, изучал вопросы лечения туберкулеза, внедрял результаты своей работы и наблюдений в госпитальную практику.

Одновременно с основной работой Василий Васильевич выполнял общественную нагрузку. Варшавским городским Советом в 1896 году он был избран в члены комиссии для производства конкурсных испытаний на должность ординатора больницы Младенца Иисуса. Согласно избранию в Совете университета, в 1902 году Попечителем Варшавского учебного округа был утвержден в должности судьи профессорского дисциплинарного суда. С 1905 года в течение 5 лет был деканом медицинского факультета. А с 1906 года он активно участвовал в работе Русского медицинского общества при университете, являясь сначала товарищем председателя, а затем и председателем [16]. Василий Васильевич принимал активное участие в составлении повестки заседаний,

обсуждаемые темы по его мнению должны были соответствовать актуальным вопросам медицинской науки того времени. Благодаря его работе Русское медицинское общество объединило врачей разных специальностей, распространяло современные знания в области клиники внутренних болезней, а также разрабатывало меры по лечению и профилактике заболеваний.

Авторитет проф. Кудревецкого был непререкаем, он убедительно и аргументированно изъяснялся, обладал хорошей эрудицией и опытом, уникальным научным и клиническим мышлением, был прекрасным организатором.

В период с 1894 по 1910 гг Василия Васильевича неоднократно производили в звании по гражданскому ведомству, начиная с коллежского асессора и заканчивая действительным статским советником. В табели о рангах, введенном Петром I в 1722 году было выделено всего 14 классов госслужащих, в которых позиция действительного статского советника соответствовала гражданскому чину 4-го класса. К служащим такого уровня необходимо было обращаться: «Ваше превосходительство!». При этом присвоение этого звания давало важное преимущество — право на потомственное дворянство. Действительные статские советники могли занимать высокие руководящие должности, что давало

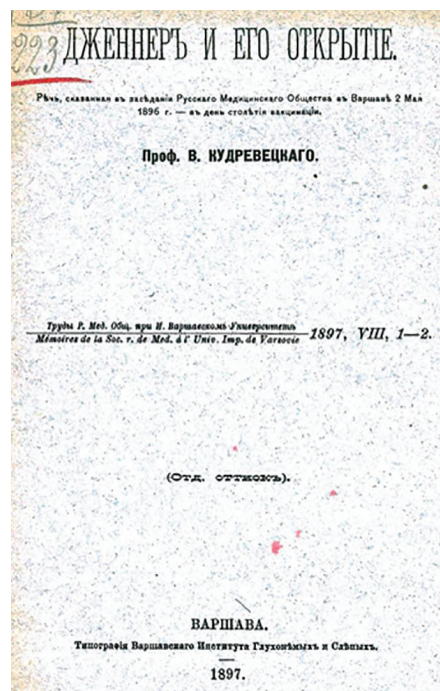


Рисунок 7. Речь проф. Кудревецкого В.В., посвященная 100-летию со дня применения первой вакцины от натуральной оспы, разработанной английским врачом Эдвардом Дженнером (заседание Русского медицинского общества в Варшаве, 1896 год)
Figure 7. Speech by prof. Kudrevetski V.V., dedicated to the 100th anniversary of the use of the first vaccine against smallpox, developed by the English physician Edward Jenner (meeting of the Russian Medical Society in Warsaw, 1896)

право проф. Кудревекому В.В. возглавлять большое структурное подразделение, например, университет.

В дореволюционной России все перемещения по службе заносятся в специальный документ — формулярный список, который был прототипом современной трудовой книжки. В списке профессора значилось, что 10 января 1909 года Министром Народного Просвещения он был утвержден «исправляющим должность Ректора Варшавского Университета» [4]. Такое назначение, несомненно, было признанием его заслуг и проявлением высокого доверия, как со стороны коллег, так и Министерства.

Однако это обстоятельство не стало решающим в дальнейшей судьбе ученого. В 1909 году проф. Кудревекому В.В. исполнилось 50 лет, что давало ему право уволиться со службы и уйти на пенсию. И, «согласно его прошению от 31.12.1910 г., Высочайшим приказом по гражданскому ведомству, он был уволен, и ему было сохранено право носить мундир должности ординарного профессора присвоенный» [17]. Это была последняя официальная запись в документе о трудовой деятельности ученого, подводящая итог его профессионального пути.

Руководство университетом он передал декану юрфака, профессору Трепицыну Ивану Николаевичу, а возглавляемую им кафедру — молодому, но уже зарекомендовавшему себя в медицинском сообществе результатами научных исследований в области изучения атеросклероза профессору Игнатовскому Александру Иосифовичу [18]. В связи с начавшейся Первой мировой войной на плечи Игнатовского А.И. легли заботы по эвакуации кафедры из Варшавы в Ростов-на-Дону и ее последующее благоустройство в стенах Николаевской городской больницы [19, 20]. Но это уже другая история.

Сам же проф. Кудревецкий еще в течение нескольких лет оставался председателем Русского медицинского общества в Варшаве. Что послужило причиной его раннего ухода на пенсию — подорванное здоровье, политические мотивы, а может быть другие планы? Остается пока загадкой. В книге Квасова Д.Г. (1967 г.) значится, что перед оккупацией Варшавы немецкими войсками в 1915 году, проф. Кудревецкий В.В. не успел выехать вместе с университетом, а после революции проживал в г. Загреб (Югославия), откуда писал письма в Россию своему Учителю — академику Павлову И.П. [7]. Затем он продолжил свою трудовую деятельность старшим врачом и преподавателем Донского кадетского корпуса, эвакуированного из г. Новороссийска в Египет в конце 1921 года [21]. Другой информации касательно его дальнейшей жизни и профессиональной деятельности нам найти не удалось.

За беспорочное несение государственной службы и личный вклад в образование Российской Империи в 1896 году Высочайшим Указом Василий Васильевич был награжден «серебряной медалью для ношения на груди на Александровской ленте» в память царствования Императора Александра III. Он также был Кавалером орденов Святой Анны 3 ст. (1900 г.), Святого Станислава 3 ст. (1904 г.), Святой Анны 2 ст. (1907 г.).



Рисунок 8. Серебряная медаль для ношения на груди на Александровской ленте в память царствования Императора Александра III

Figure 8. Silver medal worn on the chest on the Alexander ribbon in memory of the reign of Emperor Alexander III

Точная дата его смерти не известна. Однако, последние письма, написанные его рукой, датировались 1936 годом [4].

Профессор Кудревецкий был холост, не имел детей, поэтому всё своё время посвящал кафедре, ученикам и университету. Его энергичность, светлый ум, живость мышления объединили вокруг него талантливых ученых и ярких клиницистов.

Заслуги Кудревецкого В.В. в области изучения физиологии пищеварения сложно переоценить. Работы, выполненные им с акад. Павловым И.П. в конце позапрошлого века стали фундаментальными в понимании процессов функционирования желудочно-кишечного тракта.

В настоящей статье собран большой фактографический материал о жизни и деятельности профессора Кудревецкого В.В. Его удалось собрать в архивах, библиотеках и музеях страны. Авторы выражают надежду, что жизненный путь профессора послужит не только ярким примером для молодого поколения врачей, но и прольет свет на неизвестные страницы истории отечественной медицины.

Вклад авторов в работу:

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

Гасанов М.З. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5856-0404>): дизайн, поиск литературных источников, написание текста, редактирование

Терентьев В.П. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3607-5832>): написание, редактирование текста и утверждение финального варианта статьи

Author Contribution:

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

Gasanov M.Z. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5856-0404>): design, search for literature, writing and editing the article

Terentyev V.P. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3607-5832>): writing, editing and approval of the final version of the article

Список литературы/ References:

- XII Международный съезд врачей в Москве в 1897 году. Фото-альбом. М., издание В. Чеховского. 1899; с. 87.
XII International Congress of Physicians in Moscow in 1897. Photo album. M., published by V. Chekhovsky. 1899; p. 87. [In Russian].
- Российский государственный военно-исторический архив (РГВИА), ф. 749, опись 40, дело 435 «Кудревецкий Василий Васильевич». Russian State Military Historical Archive (RGVIA), f. 749, inventory 40, case 435 «Kudrevetski Vasily Vasilievich». [In Russian].
- Список студентов и посторонних слушателей Новороссийского университета за 1883–84 академический год. Одесса, типография П.А. Зеленого. 1884; с. 16.
List of students and outside listeners at Novorossiysk University for the 1883–84 academic year. Odessa, printing house of P.A. Zelenogo. 1884; p. 16. [In Russian].
- Российский государственный исторический архив (РГИА), ф. 1349, опись 1, дело 2241 «Формулярный список Кудревецкого В.В.». Russian State Historical Archive (RGIA), f. 1349, inventory 1, case 2241 «Formulary list of V.V. Kudrevetski». [In Russian].
- Центральный государственный исторический архив (ЦГИА), ф. 211, «Петроградская городская больничная комиссия», опись 2, дело 805 «Личное дело Кудревецкого В.В.». Central State Historical Archive (CGIA), f. 211 «Petrograd City Hospital Commission», inventory 2, case 805 «Personal file of V.V. Kudrevetski». [In Russian].
- Кудревецкий В.В. Материалы к физиологии поджелудочной железы. Диссертация на степень доктора медицины. СПб, типография департамента уделов. 1890; 43 с.
Kudrevetski V.V. Materials for the physiology of the pancreas. Dissertation for the degree of Doctor of Medicine. SPb, printing house of the regional department. 1890; 43 p. [In Russian].
- Квасов Д.Г., Федорова-Грот А.К. Физиологическая школа Павлова И.П. Портреты и характеристика сотрудников и учеников. Ленинград, издательство «Наука». 1967; с. 147–148.
Kvasov D.G., Fedorova-Groth A.K. Physiological school of Pavlov I.P. Portraits and characteristics of employees and students. Leningrad, Nauka Publishing House. 1967; p. 147–148. [In Russian].
- Материалы Мемориального музея-квартиры академика И.П. Павлова Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (г. Санкт-Петербург). 2021. [Электронный ресурс]. URL: <http://museum.infran.ru>. (дата обращения: 01.02.2021).
Materials of the Memorial Museum-Apartment of Academician I.P. Pavlov of Institute of Physiology named after I.P. Pavlov of RAS (St. Petersburg). 2021. [Electronic resource]. URL: <http://museum.infran.ru>. (date of the application: 01.02.2021). [In Russian].
- Голиков Ю.П., Ланге К.А. Павлов И.П.: pro et contra: Личность и творчество Павлова И.П. в оценке современников и историков науки (к 150-летию со дня рождения): Антология. СПб, издательство Русского христианского гуманитарного института. 1999; с. 353–356.
Golikov Yu.P., Lange K.A. Pavlov I.P.: pro et contra: The personality and work of Pavlov I.P. in the assessment of contemporaries and historians of science (to the 150th anniversary of his birth): Anthology. St. Petersburg, publishing house of the Russian Christian Humanitarian Institute. 1999; p. 353–356. [In Russian].
- Батюшин М.М., Кастанаян А.А., Гасанов М.З., и др. В Сокровищнице памяти моей. Очерки истории кафедры факультетской терапии (портреты, биографии, воспоминания сотрудников). Ростов-на-Дону, изд-во РостГМУ. 2018; 254 с.
Batyushin M.M., Kastanayan A.A., Gasanov M.Z., et al. In the treasure of my memory. Essays on the history of the faculty therapy department (portraits, biographies, memoirs of employees). Rostov-on-
- Don, publishing house of Rostov State Medical University. 2018; 254 p. [In Russian].
- Энциклопедический словарь Брокгауза и Ефрона в 86 т. (82 т. и 4 доп.). Кудревецкий Василий Васильевич. СПб, Семеновская типография И.А. Ефрона. 1890; 955 с.
Encyclopedic Dictionary of Brockhaus and Efron in 86 volumes (82 vol. and 4 add.). Kudrevetski Vasily Vasilievich. SPb., Semenovskaya Printing House I.A. Efron. 1890; 955 p. [In Russian].
- Mark Krawczyk. Dzieje I Wydziału Lekarskiego. Akademii Medycznej w Warszawie (1809–2006). Tom I. Lublin. 2007; p. 22–27. [In Polish].
- Кафедра факультетской терапии в кн.: Годичный акт Императорского Варшавского университета. Варшава, типография Варшавского учебного округа. 1901; 59.
Faculty Therapy Department in the book: Yearly Act of the Imperial University of Warsaw. Warsaw. Printing house of the Warsaw School District. 1901; 59. [In Russian].
- Обозрение преподавания предметов в Варшавском Императорском университете в 1901–1902 академическом году. Варшава, типография Варшавского учебного округа. 1902; с. 16.
Review of the teaching of subjects at the Imperial University of Warsaw in the academic year 1901–1902. Warsaw, printing house of the Warsaw school district. 1902; p. 16. [In Russian].
- Краткий отчет о состоянии и деятельности Императорского Варшавского университета за 1909–1910 академический год. Варшава, типография Варшавского учебного округа. 1910; с. 52.
Brief report on the status and activities of the Imperial University of Warsaw for the academic year 1909–1910. Warsaw, printing house of the Warsaw school district. 1910; p. 52. [In Russian].
- Есипов В.В. Материалы к истории Императорского Варшавского университета: биографические очерки. Вып. 1(2). Варшава, тип. Варш. учеб. окр. 1915; 53 с.
Yesipov V.V. Materials for the history of the Imperial University of Warsaw: biographical essays. Vol. 1 (2). Warsaw, printing house of the Warsaw School District. 1915; 53 p. [In Russian].
- Российский государственный исторический архив (РГИА), ф. 740, опись 25, дело 84, лл. 206–3 «Прошение Кудревецкого В.В. об увольнении от службы». Russian State Historical Archive (RGIA), f. 740, inventory 25, case 84, s. 206–3 «The request of V.V. Kudrevetski about dismissal from service». [In Russian].
- Гасанов М.З., Батюшин М.М., Терентьев В.П. Профессор А.И. Игнатовский как основоположник теории атеросклероза. Архивъ внутренней медицины. 2017;7(6): 407–414. doi: 10.20514/2226-6704-2017-7-6-407-414.
Gasanov M.Z., Batyushin M.M., Terentyev V.P. Professor A.I. Ignatowski a founder of the theory of atherosclerosis. Archive of Internal Medicine. 2017; 7 (6): 407–414. [In Russian]. doi: 10.20514 / 2226-6704-2017-7-6-407-414.
- Черняев П.Н. Вехов Сергей Иванович. Материалы для истории бывшего Варшавского университета (8.06.1869—1.07.1917): Рукопись. Ростов н/Д. 1919; с. 228–250.
Chernyaev P.N. Vekhov Sergey Ivanovich. Materials for the history of the former Warsaw University (06/08/1869 — 07/01/1917): Manuscript. Rostov on Don. 1919; p. 228–250. [In Russian].
- Jerzy Miziolek. The University of Warsaw. History and traditions. Warsaw. 2017; 432 p. [In English]
- Волков С.В. Офицеры казачьих войск. Опыт мартиролога. М., издательство «Русский Фонд Содействия Образованию и Науке», Университет Дмитрия Пожарского. 2013; с. 434.
Volkov S.V. Officers of the Cossack troops. The experience of a martyrology. M., publishing house «Russian Foundation for the Promotion of Education and Science», Dmitry Pozharsky University. 2013; p. 434. [In Russian].

Г.А. Игнатенко¹, Г.Г. Тарадин^{*1,2}, Н.Т. Ватутин^{1,2},
А.А. Калуга¹, Ю.Д. Костямин³

¹ — ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк, Украина

² — ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака», Донецк, Украина

³ — Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение (ДоКТМО), Донецк, Украина

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

G.A. Ignatenko¹, G.G. Taradin^{1,2}, N.T. Vatutin^{1,2},
A.A. Kaluga¹, Yu.D. Kostyamin³

¹ — State Educational Organization of Higher Professional Education

«M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk, Ukraine

² — State Institution «V.K. Gusak Institute of Urgent and Recovery Surgery»,
Donetsk, Ukraine

³ — Donetsk Clinical Territorial Medical Association, Donetsk, Ukraine

Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy

Резюме

В настоящем обзоре представлены современные сведения об особенностях фибрилляции предсердий у лиц с гипертрофической кардиомиопатией. Приводятся данные о распространенности, патогенезе и осложнениях фибрилляции предсердий. В статье представлены современные клинические рекомендации авторитетных научных медицинских сообществ по обсуждаемой проблеме. Подробно освещаются факторы риска возникновения фибрилляции предсердий на фоне гипертрофической кардиомиопатии с демонстрацией результатов различных исследований, посвященных изучению взаимосвязи между факторами риска и вероятностью развития аритмии. Описываются методы выявления, клинические проявления и течение фибрилляции предсердий у больных с гипертрофической кардиомиопатией. Представлены современные литературные данные, посвященные тактике ведения пациентов с фибрилляцией предсердий, рассматриваются подходы к лечению с использованием антикоагулянтов, антиаритмических препаратов, показания для проведения радиочастотной транскатетерной абляции и результаты исследований, посвященные долгосрочной эффективности процедуры. Обсуждается ведение больных в случае невозможности восстановления и поддержания синусового ритма.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, нарушения ритма сердца, фибрилляция предсердий, факторы риска, антикоагулянтная терапия, антиаритмическая терапия, обструкция выносящего тракта левого желудочка, катетерная абляция

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 07.01.2021 г.

Принята к публикации 09.03.2021 г.

Для цитирования: Игнатенко Г.А., Тарадин Г.Г., Ватутин Н.Т. и др. ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(3): 173-185. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-3-173-185

Abstract

The current information about features of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy is presented in this review. The data about prevalence, pathogenesis and its various complications in these patients are disclosed. The article contains updated clinical recommendations of authoritative medical societies on the discussing problem. There is detailed discussion of risk factors of atrial fibrillation onset in setting of hypertrophic cardiomyopathy with demonstration of results of different studies concerning to investigation of relationship between risk factors and probability of the arrhythmia development. There is description of detection methods, clinical manifestations, and the course of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. The contemporary literature data are presented regarding to the management of patients with atrial fibrillation with use of anticoagulants, antiarrhythmic drugs, indications for performing of radiofrequency ablation and results of studies concerning long-term

*Контакты: Геннадий Геннадьевич Тарадин, e-mail: taradin@inbox.ru

*Contacts: Gennadiy G. Taradin, e-mail: taradin@inbox.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3611-1186>

efficacy of such procedure are demonstrated. The discussion on the management of the patients in cases of sinus rhythm restoration or maintenance failure is described.

Key words: *hypertrophic cardiomyopathy, cardiac arrhythmias, atrial fibrillation, risk factors, anticoagulant therapy, antiarrhythmic therapy, left ventricular outflow tract obstruction, catheter ablation*

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 07.01.2021

Accepted for publication on 09.03.2021

For citation: Ignatenko G.A., Taradin G.G., Vatutin N.T. et al. Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(3): 173-185. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-3-173-185

ACC/AHA — American College of Cardiology/American Heart Association (Американская коллегия кардиологов/Американская ассоциация сердца), ESC — European Society of Cardiology (Европейское кардиологическое общество), NYHA — New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца), Pmax — максимальная продолжительность зубца Р, PWD — дисперсия зубца Р, ВСС — внезапная сердечная смерть, ВТЛЖ — выносящий тракт левого желудочка, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МРТ — магнитно-резонансная томография, НР — нарушения ритма, ПГУ — позднее гадолиниевое усиление, СН — сердечная недостаточность, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХМ — холтеровское мониторирование, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография

Введение

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — патологическое состояние, при котором морфологическая экспрессия ограничена только сердцем, и характеризуется преимущественно гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) при отсутствии других кардиальных, системных или метаболических заболеваний, способных вызвать выраженную гипертрофию у конкретного больного, у которого идентифицирована мутация саркомера, вызывающего заболевание, или же генетическая этиология остается невыясненной [1-5].

Распространенность ГКМП достаточно высокая и составляет примерно один случай на 500 человек [2-3, 6]. По некоторым данным распространенность заболевания в США ещё выше, достигая соотношения 1:200 [4]. ГКМП — аутосомно-доминантное заболевание, среди причин которого рассматривают мутации генов, кодирующих регуляторные, сократительные и структурные белки кардиальных саркомеров [7-9]. К настоящему времени у больных с ГКМП выявлено как минимум 13 генов с более чем 1500 мутациями, экспрессированными преимущественно или исключительно в тканях сердца [5, 9-11].

Среди разнообразных клинических проявлений ГКМП, обусловленных выраженной гипертрофией стенок сердца, обструкцией выносящего тракта ЛЖ (ВТЛЖ), недостаточностью митрального клапана и микрососудистой патологией, выделяют различные нарушения ритма (НР) сердца [12-15]. При ГКМП регистрируются практически все виды аритмий, в частности фибрилляция предсердий (ФП), другие над- и желудочковые НР, экстрасистолия, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта и, в меньшей степени, брадиаритмии [11, 16].

Возникновение аритмий, как правило, утяжеляет клиническую картину кардиомиопатии, увеличивает риск развития инсульта, повышает уровень общей смертности и способствует прогрессированию

сердечной недостаточности (СН) [17-19]. ФП является наиболее частым устойчивым НР сердца у больных с ГКМП, ответственным за ухудшение симптомов основного заболевания и качества жизни [17, 20, 21].

Целью представленного обзора явилось обобщение литературных данных, посвященных эпидемиологии, патогенетическим особенностям, клиническим проявлениям, методам скрининга и лечению ФП при ГКМП.

1. Эпидемиология и актуальность

ФП — наиболее распространенная устойчивая аритмия среди пациентов, страдающих ГКМП, которая встречается в 14-28% случаях [3, 14, 17, 21-27], а у лиц старше 70 лет её частота достигает 40% [25]. ФП у больных этой кардиомиопатией наблюдается в 4-6 раз чаще, чем у пациентов того же возраста в общей популяции [5, 28]. Среди больных с неклапанной ФП ГКМП выявляется в 1,1% случаев [29]. У больных с ГКМП ФП плохо поддается лечению и протекает тяжелее, чем у лиц без данной патологии, поскольку при развитии ФП в условиях ГКМП ещё больше нарушается диастолическое наполнение, при котором отмечаются повышение давления наполнения и диастолическая дисфункция ЛЖ вследствие утолщения и ригидности стенок миокарда [30]. Кроме отсутствия систолы предсердий, учащение частоты желудочкового ответа при ФП уменьшает время диастолического наполнения ЛЖ. Таким образом, ФП приводит к снижению сердечного выброса, постнагрузки и артериальной гипотензии, которая, в свою очередь, может способствовать состоянию гиперконтрактивности миокарда ЛЖ. Как следствие, градиент давления в ВТЛЖ растет, и, несмотря на гипотензию, давление наполнения ЛЖ остается высоким, что еще больше усугубляет диастолическую дисфункцию и симптомы СН [28].

Постановка диагноза ГКМП в большинстве случаев предшествует развитию аритмии, поэтому такие патофизиологические нарушения, как диастолическая дисфункция, ишемия миокарда и автономная дисрегуляция, предрасполагают к возникновению ФП [18, 21]. Больные с ГКМП и ФП имеют повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений, обусловленных тромбоэмболическими эпизодами, СН, а также общей и внезапной сердечной смерти (ВСС) [18, 28, 31]. Распространенность тромбоэмболических осложнений у больных с ГКМП и ФП достигает 30% с ежегодной частотой 3,75% на 100 пациентов ежегодно. Больные с ФП чаще имеют острые нарушения мозгового кровообращения, чем пациенты с синусовым ритмом (13,4% и 6,7%, $p=0,019$) [18]. В систематическом обзоре, включившем в себя 51 исследование, с общим количеством больных ГКМП более 20 тыс., отмечено, что наличие ФП ассоциируется с повышением риска тромбоэмболических осложнений в 7 раз, развития СН — в 2,8 раза, ВСС — более чем в 1,7 раза и смерти от прочих причин — в 2,5 раза [5]. В целом, больные с ГКМП и ФП имеют неблагоприятный прогноз, особенно в сочетании с обструкцией ВТЛЖ и возрастом младше 50 лет [24, 25].

2. Факторы риска

Размер, объём и функция левого предсердия (ЛП).

Увеличение размера и объема ЛП напрямую связано с возникновением или рецидивом ФП [5, 21, 23, 32–35]. По мере увеличения размера ЛП и нарастания дисфункции желудочков при ГКМП увеличивается риск тромбообразования в предсердиях и, соответственно, риск тромбоэмболических событий. В объединенном одномоментном исследовании у лиц с ГКМП с синусовым ритмом средний диаметр ЛП составлял 38 мм по сравнению с больными с ФП — 45 мм [18, 26]. Однако, до сих пор не ясно: увеличивается ли ЛП перед появлением ФП или его дилатация носит вторичный к аритмии характер [17].

Сопутствующее ГКМП ремоделирование ЛП представляет типичную для заболевания патологию с нарушений всех трёх функций предсердия: резервуарной, кондуктивной (пропускающей кровь из легочных вен в ЛЖ) и насосной, которые нарастают по мере прогрессирования ГКМП, что было продемонстрировано Kowallick J.T., et al. (2017): нарушения функции ЛП ассоциируются с наличием и степенью выраженности фиброза ЛЖ, но не с его гипертрофией [36]. Многочисленные исследования с применением эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца выявили, что увеличенный объём и нарушение функции ЛП являются независимыми и более надёжными предикторами ФП, чем размер ЛП [37, 38].

При проспективном исследовании 427 больных с ГКМП, у 41 из которых в дальнейшем развилась ФП уже после включения в исследование, фракция выброса (ФВ) ЛП и его конечно-диастолический объём были важными маркерами предрасположенности к ФП [39]. Показатели конечно-диастолического объёма ЛП

≥ 118 мл и ФВ ЛП $\leq 38\%$, оценка которых была выполнена с помощью МРТ сердца, независимо предсказывали новое начало ФП с отрицательной предсказательной значимостью 95%. Примечательно, что у 59% больных с ГКМП, у которых была впервые выявлена ФП в течение, в среднем, 5-летнего периода наблюдения, отмечен диаметр ЛП < 45 мм, что, в соответствии с современными рекомендациями, рассматривается, как фактор, относящийся к низкому риску ФП [40]. Пациенты с размером ЛП < 45 мм, у которых была впервые выявлена ФП, имели большие значения объёма ЛП и более существенное нарушение его функции по сравнению с больными без ФП [28].

Рассматривают несколько причин, ответственных за увеличение размера и объёма ЛП. В частности, характерная для ГКМП диастолическая дисфункция ЛЖ приводит к повышению давления наполнения, что, в свою очередь, сопровождается ремоделированием и дилатацией ЛП [41, 42]. Повышение давления наполнения в ЛЖ приводит к повышению давления в ЛП, которое необходимо для поддержания адекватного диастолического наполнения. Этот патофизиологический механизм способствует ремоделированию и увеличению ЛП, создавая субстрат для развития аритмии и образования тромбов вследствие застоя крови в ЛП. По мнению Zegkos T., et al. (2017), ФП является следствием прогрессирования основного заболевания и выраженного нарушения диастолической функции ЛЖ, которая, кроме своих клинических проявлений, представляет ключевое событие в развитии аритмии [18]. Кроме того, увеличение размера ЛП при ГКМП обусловлено первичной саркомерной миопатией миокарда ЛП, обструкцией ВТЛЖ, повышением жесткости миокарда, митральной регургитацией и другими НР. Учитывая установленную роль увеличения размера и дисфункции ЛП в развитии ФП при ГКМП, рекомендуется ежегодно оценивать параметры ЛП всем стабильным пациентам с этой патологией, а также выполнять повторное исследование в случае появления новых симптомов [28].

К развитию ишемии и инфаркта миокарда предсердий при ГКМП приводят нарушения обмена кальция, вызывающие повышенную триггерную активность из-за отсроченной постдеполяризации, гипертрофия мышечных рукавов (миокардиальные волокна, расположенные снаружи зоны перехода легочных вен в ЛП), которая ответственна за проведение триггеров от легочных вен к ЛП, микрососудистая дисфункция коронарной сети и другие причины [5].

ФП при ГКМП ухудшает резерв коронарного кровотока, а дисбаланс между поставкой и потребностью миокарда в кислороде, приводит к специфической активации окислительно-восстановительных сигнальных путей и образованию активных форм кислорода, которые, в свою очередь, вызывает окислительный стресс, играющий ключевую роль в ремоделировании желудочков. Эти механизмы способствуют развитию устойчивой ФП, поскольку ишемия миокарда создает субстрат для поддержания аритмии [43].

Миокардиальный фиброз. В 2001г. было проведено небольшое морфологическое исследование с изучением фрагментов тканей сердца 10 больных с ГКМП (5 пациентов с ФП и 5 — без аритмии) [44]. Установлено, что обширность фиброза и степень стеноза интрамиокардиальных малых артерий были более выраженными в группе больных с ФП. У пациентов с ГКМП ФП развивается вследствие прогрессирующего предсердного ремоделирования и фиброза в результате увеличения растяжения ЛП, обусловленного обструкцией ВТЛЖ, что приводит к миопатии предсердий [5]. Состояние, получившее название «остановка предсердий» («atrial standstill»), является тяжёлой формой предсердной кардиомиопатии, представляя аритмогенный субстрат для ФП. Остановка предсердий может ассоциироваться с гетерозиготными мутациями генов SCN5A и коннексина-40 [45].

С новейшими достижениями в области визуализационных методов диагностики, появились результаты МРТ сердца, посвященные определению дополнительных факторов риска ФП. Обнаружение позднего гадолиниевого усиления (ПГУ) при МРТ свидетельствует об очагах миокардиального фиброза [46, 47]. Для изучения особенностей локализации и обширности миокардиального фиброза ЛЖ выполняли МРТ сердца у 67 больных с ГКМП, 17 из которых имели ФП [48]. Результаты исследования свидетельствуют, что ФП чаще наблюдалась у больных, имевших признаки миокардиального фиброза ЛЖ по сравнению с лицами без него (42,1% и 3,4%, соответственно). При сравнительном изучении двух групп больных с ГКМП с пароксизмальной формой ФП (n=18) и без неё (n=27) Sivalokanathan S., et al. (2019) при выполнении МРТ феномен ПГУ обнаружили в задней стенке ЛП у всех больных с кардиомиопатией [47]. Однако, у пациентов с пароксизмальной ФП отмечались больший объём ЛП, ниже ФВ ЛП и больший размер участков ПГУ по сравнению с группой больных без ФП.

Электрическое ремоделирование ЛП. Структурное и функциональное ремоделирование ЛП приводит к его электрической нестабильности, создавая предпосылки для развития различных предсердных аритмий, чаще всего ФП.

Отмечено, что в условиях расширенного ЛП вследствие высокого давления снижается максимальный диастолический потенциал и быстрее наступает деполяризация миоцитов, повышая восприимчивость к аритмии. Усиление интерстициального фиброза происходит одновременно с ремоделированием ЛП, изменяя структуру и функцию предсердий. Фиброз препятствует проведению импульса из-за прерывания электрической целостности миоцитов, что приводит к увеличению времени внутри- и межпредсердной проводимости, а также к гетерогенному распространению синусовых импульсов [49].

Предикторы развития ФП у больных с ГКМП, обнаруживаемые при проведении электрокардиографии (ЭКГ), внедряются в современную клиническую практику и могут помочь выявить лиц с высоким риском ФП. Максимальная продолжительность зубца Р (Pmax)

и его дисперсия (PWD) легко рассчитываются по данным стандартной ЭКГ. Pmax отражает удлинённое время внутри- и межпредсердного проведения. PWD является разницей между самым длинным (Pmax) и самым коротким зубцом Р (Pmin) по данным ЭКГ, снятой в 12 отведениях, и отражает гетерогенность предсердного проведения [28].

$$PWD = Pmax - Pmin$$

где PWD — дисперсия зубца Р, мс; Pmax — продолжительность самого широкого зубца Р, мс; Pmin — продолжительность самого узкого зубца Р, мс

Ozdemir O., et al. (2004) проанализировали ЭКГ-параметры у 27 больных с ГКМП с пароксизмами ФП в сравнении с 53 больными, подобранными по полу и возрасту, без эпизодов ФП в анамнезе [50]. Наличие Pmax >134,5 мс и PWD > 52,5 мс определяет ФП с чувствительностью 92% и 96%, со специфичностью 89% и 91% соответственно.

Köse S., et al. (2003) сопоставили морфологические характеристики зубца Р у 22 больных ГКМП с ФП в анамнезе и у 26 — без аритмии, обнаружив, что PWD >46 мс предсказывает ФП с чувствительностью 76% и специфичностью 82% [51]. В исследовании 70 больных ГКМП, у 18 из которых ФП развилась в течение примерно 4,5 лет, авторы обнаружили, что PWD >47,5 мс предсказывает ФП с чувствительностью 78% и специфичностью 72% [38].

Кардиомаркеры. Ранее установлено, что высокочувствительный кардиальный тропонин Т (сTnT) обладает предсказательной ценностью неблагоприятных исходов при ГКМП [52, 53]. Так, в небольшом исследовании было показано, что уровни сTnT являлись независимыми предикторами наличия и тяжести ФП [54]. Механизм, ответственный за увеличение сTnT у таких больных, до конца неясен и требует дальнейшего изучения. Полагают, что в его основе лежат такие патологические события, как ремоделирование сердца, некроз кардиомиоцитов и фиброз предсердий. Однако имеется ограниченное число сведений в отношении значений кардиомаркеров в оценке взаимосвязи ФП и ГКМП [28].

Было показано, что при ГКМП повышенные уровни сывороточного мозгового натрийуретического пептида (BNP) типа В ассоциируются с наличием ФП [25]. Уровень N-концевого про-BNP 720 пг/мл предсказывает развитие ФП в будущем с чувствительностью 72% и специфичностью 60% [38]. В целом натрийуретические пептиды обладают слабой предсказательной силой в отношении развития ФП при этом заболевании. Имеющиеся на сегодняшний день данные по использованию оценки уровней кардиального тропонина и BNP для предсказания ФП при ГКМП недостаточны, поэтому большинство ученых не рекомендуют их клиническое применение для стратификации риска у таких больных [28].

Гипертрофия ЛЖ и обструкция ВТЛЖ. Вопрос о влиянии обструкции ВТЛЖ на развитие ФП до конца

не выяснен, поскольку данные предыдущих исследований весьма противоречивы. Более того, оценка наличия и выраженности обструкции ВТЛЖ у больных с ГКМП с НР сердца может быть значительно затруднена. Положительная корреляционная связь была подтверждена одними исследованиями [55, 56] и не выявлена в других [21, 23]. Интересные результаты получены в работе, изучавшей взаимосвязь локализации и выраженности гипертрофии ЛЖ у больных с ГКМП с клиническими характеристиками, вариантом НР и исходом заболевания за период наблюдения в среднем 6,1 лет [57]. В группе больных с более выраженной гипертрофией межжелудочковой перегородки при охвате гипертрофией более половины длины перегородки от верхушки сердца до основания, значительно чаще наблюдались разнообразные НР по сравнению с больными, имевшими локальную гипертрофию ЛЖ (50,1 % и 27,6% соответственно). ФП ассоциировалась с высокой частотой поражения межжелудочковой перегородки независимо от обструкции ВТЛЖ.

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) является самым распространенным типом нарушения дыхания во время сна и характеризуется повторяющимися эпизодами обструкции верхних дыхательных путей, приводящими к состояниям гипопноэ или апноэ, ассоциирующимися с периодами гипоксии, активации симпатической нервной системы с учащением пульса, подъемом артериального давления и пробуждением.

Распространенность СОАС среди пациентов с ФП чрезвычайно высока и составляет примерно 50%. Когда СОАС наблюдается при ГКМП, это приводит к ухудшению тяжести основного заболевания и повышенной смертности вследствие 2-4 кратного увеличения частоты ФП, нарастания диастолической дисфункции, дилатации ЛП, более тяжелого функционального класса СН по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), снижения качества жизни, даже несмотря на оптимальное терапевтическое ведение больных [58]. Многочисленные исследования демонстрируют большую распространенность ФП среди пациентов с ГКМП и СОАС, чем без него, а также большие размеры ЛП и худшие показатели диастолической функции с нарастанием выраженности СОАС [28, 58].

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе ассоциации СОАС и ГКМП, вероятно связаны с катехоламинергической активацией, наблюдаемой при СОАС, которая увеличивает аритмогенность, гипертрофию ЛЖ, повышает давления наполнения, снижает сердечный выброс, потенциально иницируя или ухудшая градиент обструкции в ВТЛЖ и митральную регургитацию [28].

Среди других факторов, оказывающих влияние на развитие ФП при ГКМП, рассматривают выраженность гипертрофии ЛЖ, определенных генетических мутаций, инсулинорезистентность, женский пол, более тяжелый класс СН по NYHA, ФВ ЛЖ, выраженную митральную регургитацию, обмороки в анамнезе и др. [30, 34, 35, 46, 59-61].

3. Выявление фибрилляции предсердий

ЭКГ представляет доступный и информативный метод регистрации ФП, особенно, если используется длительное мониторирование (24-48 ч) [62].

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) по диагностике и лечению ГКМП [3] пациентам с синусовым ритмом с переднезадним размером ЛП ≥ 45 мм следует проводить 48-часовое Холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ каждые 6-12 мес. Рекомендации Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца (ACC/АНА) 2011г предлагали выполнять однократное суточное амбулаторное мониторирование ЭКГ взрослым больным с ГКМП для выявления бессимптомных вариантов трепетания или ФП [2]. В Российских клинических рекомендациях по ГКМП отмечается, что проведение ЭКГ (в 12 отведениях) рекомендуется при первичном обследовании всех пациентов с подозрением на ГКМП и в процессе наблюдения. Проведение ХМ ЭКГ (оптимально длительностью 48-72 ч) рекомендуется при первичном клиническом обследовании и каждые 12-24 мес. В комментариях к этому пункту отмечается, что показанием для ХМ ЭКГ является появление у пациента жалоб на сердцебиение и/или головокружение [63].

По данным ретроспективного анализа суточное ХМ ЭКГ позволило выявить ФП у 9% пациентов, среди которых значительно чаще отмечались более старший возраст, тяжелая СН и увеличение ЛП, чем у больных с синусовым ритмом [12].

В конце 2020 г. вышли обновленные рекомендации ACC/АНА [4], которые содержат следующие предложения в разделе «Оценка ритма сердца», приведенные в таблице 1.

В сопроводительном тексте к этому разделу отмечается: «хотя некоторые исследования показывают, что частота выявления асимптомной ФП может достигать 50%, остается неясным, оказывают ли влияние асимптомные эпизоды, особенно короткие по продолжительности, на неблагоприятный исход. Прединдикторы ФП включают дилатацию ЛП, пожилой возраст, III-IV класс СН по NYHA. Таким образом, обследовать больных с этими характеристиками следует чаще, включая продлённый ЭКГ-скрининг в амбулаторных условиях» [4].

По мнению Zegkos T., et al. (2017), отметивших более низкие значения размеров ЛП среди лиц с ФП, не существует надёжного показателя размера ЛП, что важно для скрининга больных с ГКМП на предмет аритмии и своевременного назначения антикоагулянтных препаратов [18]. В этом контексте врачи должны иметь в виду возможность появления ФП у любого больного с ГКМП, даже асимптоматичного пациента без факторов риска этой предсердной аритмии.

В последние годы с развитием цифровых и портативных устройств, стало возможным применение новых мобильных систем, предназначенных, прежде всего, для выявления пароксизмов ФП. В таблице 2 приводятся

Таблица 1. Рекомендации ACC/AHA 2020г. по оценке ритма сердца у больных гипертрофической кардиомиопатией
Table 1. ACC/AHA 2020 guidelines for the assessment of heart rhythm in patients with hypertrophic cardiomyopathy

КР/ COR	УД/ LOE	Рекомендации/ Recommendations
I	B-NR	Больным с ГКМП, у которых развивается сердцебиение или головокружение, рекомендуется выполнить продлённый ЭКГ-мониторинг (>24 ч) или запись события, которые не должны рассматриваться, как диагностические, если больной не отмечал симптомы во время мониторингования. In patients with HCM who develop palpitations or lightheadedness, extended (>24 hours) electrocardiographic monitoring or event recording is recommended, which should not be considered diagnostic unless patients have had symptoms while being monitored.
2a	B-NR	Для больных с ГКМП, имеющих дополнительные факторы риска ФП, такие как дилатация ЛП, пожилой возраст, наличие СН III-IV класса по NYHA, и для тех, кто подходит для антикоагулянтной терапии, целесообразным считается выполнение продлённого амбулаторного мониторинга для скрининга на предмет ФП, как часть первоначального осмотра и периодического наблюдения (каждые 1-2 года). In patients with HCM who have additional risk factors for atrial fibrillation (AF), such as left atrial dilatation, advanced age, and NYHA class III to class IV heart failure (HF), and who are eligible for anticoagulation, extended ambulatory monitoring is reasonable to screen for AF as part of initial evaluation and periodic follow-up (every 1 to 2 years).
2b	B-NR	У взрослых больных с ГКМП без факторов риска ФП и подходящих для антикоагулянтной терапии, может обсуждаться продлённый амбулаторный мониторинг для определения асимптомной пароксизмальной формы ФП, как часть первоначального осмотра и периодического наблюдения (каждые 1-2 года). In adult patients with HCM without risk factors for AF and who are eligible for anticoagulation, extended ambulatory monitoring may be considered to assess for asymptomatic paroxysmal AF as part of initial evaluation and periodic follow-up (every 1 to 2 years).

Сокращения: КР — класс рекомендаций; УД — уровень доказательств; B-NR — доказательства умеренного качества из одного и более хорошо спланированных и выполненных исследований, наблюдательных исследований и исследований регистра, метаанализ таких исследований; ЭКГ — электрокардиография; ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия; ФП — фибрилляция предсердий; СН — сердечная недостаточность; NYHA — New York Heart Association. Адаптирована из S.R. Ommen et al. [4]
Abbreviations: COR — class of recommendation; LOE — level of evidence; B-NR — moderate-quality evidence from 1 or more well-designed, well-executed nonrandomized studies, observational studies, or registry studies, meta-analyses of such studies; ECG — electrocardiography; HCM — hypertrophic cardiomyopathy; AF — atrial fibrillation; HF — heart failure; NYHA — New York Heart Association. Adapted from S.R. Ommen et al. [4]

Таблица 2. Чувствительность и специфичность различных устройств для скрининга фибрилляции предсердий
Table 2. Sensitivity and specificity of various AF screening tools

Методы скрининга Screening tools	Чувствительность Sensitivity	Специфичность Specificity
Пальпация пульса Pulse taking	87-97%	70-81%
Автоматические аппараты для измерения АД Automated BP monitors	93-100%	86-92%
Одноканальная ЭКГ Single lead ECG	94-98%	76-95%
Приложения для смартфонов Smartphone apps	91,5-98,5%	91,4-100%
Смарт-часы Smartwatch	97-99%	83-94%

Примечания: АД — артериальное давление; ЭКГ — электрокардиография. Адаптирована из Hindricks G., et al. (2020) [19]
Notes: BP — blood pressure; ECG — electrocardiogram. Adapted from G. Hindricks et al. [19]

значения чувствительности и специфичности некоторых устройств для скрининга ФП, рассматривая при этом ЭКГ в 12 стандартных отведениях в качестве «золотого стандарта» [19].
При определении ФП с использованием современных мобильных и портативных устройств, необходимо зарегистрировать ЭКГ в одном (≥30 сек) или 12 отведениях с трактовкой результатов врачом, имеющим опыт в интерпретации НР сердца, для постановки окончательного диагноза [19].

4. Клинические проявления и течение

Появление ФП у части больных с ГКМП может не сопровождаться какими-либо жалобами или симптомами, и в таких случаях аритмию регистрируют при снятии ЭКГ в плановом порядке. У некоторых пациентов ФП проявляется разнообразными жалобами на сердцебиение, пред- и синкопальные состояния, появление или усиление боли в левой половине грудной клетки, одышку в покое или при физической нагрузке; могут отмечаться снижение толерантности к физической нагрузке, артериального давления [62, 64].
По результатам исследования Zegkos T., et al. (2017) больные с ГКМП и ФП имели более выраженные клинические проявления СН, чем пациенты без ФП [18]. В исследовании Siontis K., et al. (2014) отмечено значительное снижение функциональной способности больных с ГКМП и ФП при проведении кардиопульмонального нагрузочного теста [25]. Это связано с тем, что при ГКМП изначально наблюдается диастолическая дисфункция ЛЖ, а с появлением ФП, то есть утратой скорординированной систолы предсердий, наполнение ЛЖ существенно ухудшается, что усугубляет СН, особенно в условиях физической нагрузки. Таким образом, как ФП, так и нарастание СН, могут быть результатом прогрессирующих структурных и функциональных нарушений, обусловленных ГКМП, в связи с чем, эксперты ESC считают целесообразным включать кардиопульмональный нагрузочный тест в программу первичной оценки таких пациентов [2].
Согласно современной гипотезе в отношении механизмов, с помощью которых ФП ассоциируется со

снижением толерантности к физической нагрузке у больных с ГКМП, рассматривают уменьшение сердечного выброса за счёт утраты систолы предсердий и снижения ударного объёма. Хотя, по данным Azarbal F, et al. (2014) [65], обнаружившим, что пароксизмальная форма ФП существенно ассоциируется со снижением толерантности к физической нагрузке у больных, у которых сохранялся синусовый ритм на момент исследования, и не отмечалось активного гемодинамического последствия аритмии, вероятно существуют иные, не аритмогенные причины непереносимости физической нагрузки. Среди возможных причин, обуславливающих снижение толерантности к физической нагрузке у больных с ГКМП и ФП, обсуждают диастолическую дисфункцию, ремоделирование желудочков, увеличение предсердий, системную вазодилатацию или снижение внутрисосудистого объёма, предрасполагающего к артериальной гипотензии, и повышение адренергического тонуса [65].

Наиболее распространёнными осложнениями ФП при ГКМП являются системные тромбоэмболии [29, 31]. В частности, появление данной аритмии увеличивает риск ишемического инсульта в 8 (!) раз [21]. Примечательно, что повышенный риск не зависит от формы аритмии (пароксизмальная, длительно персистирующая/постоянная) или количества пароксизмов ФП.

5. Ведение больных

Современные методы лечения ФП с помощью антикоагулянтов, антиаритмических препаратов, катетерной абляции, операции «лабиринт» продемонстрировали свою высокую эффективность, благодаря чему удалось понизить смертность больных с ГКМП и ФП до уровня таковой без ФП [28, 31].

Антикоагулянтная терапия. Наличие ФП у пациента с ГКМП служит прямым показанием для назначения оральной антикоагулянтной терапии. Согласно рекомендациям ESC 2014г. [3], ACC/ANA 2014г. [66] и 2019г. [67] применять шкалу CHA₂-DS₂-VASc для оценки риска инсульта не рекомендуется. По мнению Alphonse P. et al. (2020), основанном на результатах выполненного мета-анализа, учитывая многократное увеличение риска тромбоэмболических осложнений, сама ГКМП должна быть включена в шкалу CHA₂-DS₂-VASc в качестве независимого фактора риска [5].

В руководстве по диагностике и лечению ГКМП ACC/ANA 2011г. содержатся рекомендации проводить антикоагулянтную терапию с помощью оральных антикоагулянтов, включая антагонисты витамина К с целевым диапазоном международного нормализованного отношения 2,0-3,0 [2] больным, у которых развилась пароксизмальная, персистирующая или постоянная форма ФП. К сожалению, рандомизированных клинических исследований, посвящённых антикоагулянтной терапии у больных этой формой кардиомиопатии, на настоящий момент нет [5]. Однако многочисленные ретроспективные исследования показали снижение уровня эмболических осложнений у пациентов, получавших

варфарин. Таким образом, назначение антикоагулянтной терапии оправдано, если ФП сохраняется >48 ч или существует высокая вероятность ее рецидива [2, 21]. Считают, что варфарин следует назначать буквально после первого пароксизма ФП [21].

Прямые оральные антикоагулянты — прямой ингибитор тромбина (дабигатран) и прямые ингибиторы фактора Ха (ривароксабан и апиксабан) — с успехом могут применяться у пациентов с ГКМП и ФП [46, 63, 68]. Согласно Российским рекомендациям по ГКМП при побочных эффектах варфарина или невозможности достичь целевых значений МНО, рекомендуется использовать дабигатрана этексилат или ривароксабан или апиксабан. Во всех случаях ГКМП, осложненной ФП, рекомендуется пожизненная терапия варфарином (МНО 2-3,0) или прямыми антикоагулянтными препаратами, даже если синусовый ритм был восстановлен [63]. Patten M., et al. (2018) [64] рекомендуют пожизненную оральную антикоагулянтную терапию с документированной ФП вне зависимости от индивидуального индекса CHA₂DS₂-VASc для уменьшения риска инсульта.

Антиаритмическая терапия. Относительная выгода контроля ритма над контролем частоты сердечных сокращений (ЧСС) при лечении ФП у больных с ГКМП пока не ясна [30, 69]. Это отчасти связано с тем, что данные о безопасности и эффективности лекарственной терапии для контроля ритма ФП у лиц с ГКМП весьма ограничены. Однако, у некоторых больных, особенно при выраженной обструкции ВЛЖ, нарастании выраженности СН и тахисистолии желудочков оправдано восстановление синусового ритма. В Клинических рекомендациях Минздрава РФ по ФП и трепетанию предсердий рекомендуется восстановление синусового ритма путем электрической или фармакологической кардиоверсии для улучшения симптоматики всем пациентам с ГКМП и впервые возникшей симптомной ФП [62].

В настоящее время наиболее эффективным препаратом, снижающим частоту пароксизмов ФП, является амиодарон [17, 46, 63]. Назначение амиодарона рекомендуется пациентам с недавно возникшей ФП (<48 ч) [63]. Минимальная эффективная доза препарата составляет 200 мг 5-7 раз в неделю с регулярным мониторингом функции щитовидной железы, печени и легких [70, 71]. В одном исследовании с участием 52 больных с ГКМП и ФП отмечено, что применение амиодарона ассоциировалось с более редкими эпизодами ФП и эмболическими событиями по сравнению с антиаритмическими препаратами I класса [72]. У пациентов, изначально получавших стандартную терапию (включая дигоксин, β-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, хинидин и дизопирамид), поддержание синусового ритма было достигнуто у 22 из 38 (58%) в сравнении с 7 из 8 (87%) больных, находившихся на амиодароне. Со временем, 20 (39%) пациентов, получавших традиционную терапию, перешли на приём амиодарона, что значительно уменьшило количество кардиоверсий [72]. Несмотря на высокую эффективность амиодарона в предупреждении рецидивов ФП, считается, что этот

антиаритмический препарат не идеален в группе больных с ГКМП из-за необходимости длительного приема и высокой частоты побочных эффектов [17, 46]. По результатам другого исследования, в котором приняли участие 98 человек, у 19,1 % пациентов, принимавших амиодарон, развивались побочные эффекты, послужившие поводом для отмены препарата, что очередной раз подтверждает ограниченность использования амиодарона среди больных, особенно молодого возраста. При этом отмечена высокая эффективность амиодарона в контроле ритма: препарат был отменён из-за неэффективности (отсутствие синусового ритма на фоне приема амиодарона) у 8,5% пациентов [30]. Вероятность приема амиодарона через 1 и 3 года составила 51,4% и 29,2% соответственно, что свидетельствует о плохой переносимости препарата большинством больных.

Альтернативными антиаритмическими препаратами при ФП у больных с ГКМП являются соталол и дизопирамид [30, 73-75]. Дизопирамид, помимо прямого антиаритмического оказывает и отрицательный инотропный эффект, что особенно важно при обструкции ВТЛЖ [19]. По данным ретроспективного анализа применение дизопирамида не ассоциировалось с повышением риска желудочковой аритмии или ВСС у больных с ГКМП [74]. Учитывая, что монотерапия дизопирамидом потенциально опасна усилением атриовентрикулярного

проведения, что вызывает ускорение желудочкового ответа при ФП [3], этот препарат в основном используется при оказании неотложной помощи. В таких случаях дизопирамид вводится одновременно с препаратами контроля ритма при непрерывном мониторинге интервала QTc [2]. При достижении значения интервала QTc ≥ 480 мс следует немедленно снизить дозу препарата или полностью его отменить [3]. Наряду с этим, следует воздержаться и от введения других препаратов, удлиняющих интервал QT. Небольшое количество исследованных больных с ГКМП не позволяет получить полноценное представление об эффективности и безопасности дизопирамида и дофетилида в данной популяции [30].

Соталол, как представитель антиаритмических средств III класса, продемонстрировал эффективность у больных со структурными заболеваниями сердца.

Результаты одного из недавних исследований Miller C.A. S., et al. (2019) показали, что соталол эффективен для контроля ритма при ФП (27,2% больных вынуждены были прекратить приём соталола вследствие его неэффективности) [30]. При этом вероятность приёма соталола спустя 1 и 3 года составила 74,4% и 50% соответственно, что свидетельствует о неплохой переносимости препарата. Авторы на основе результатов крупнейшего к этому времени исследования группы больных с ГКМП и ФП, принимавших соталол (45 пациентов, наблюдавшихся

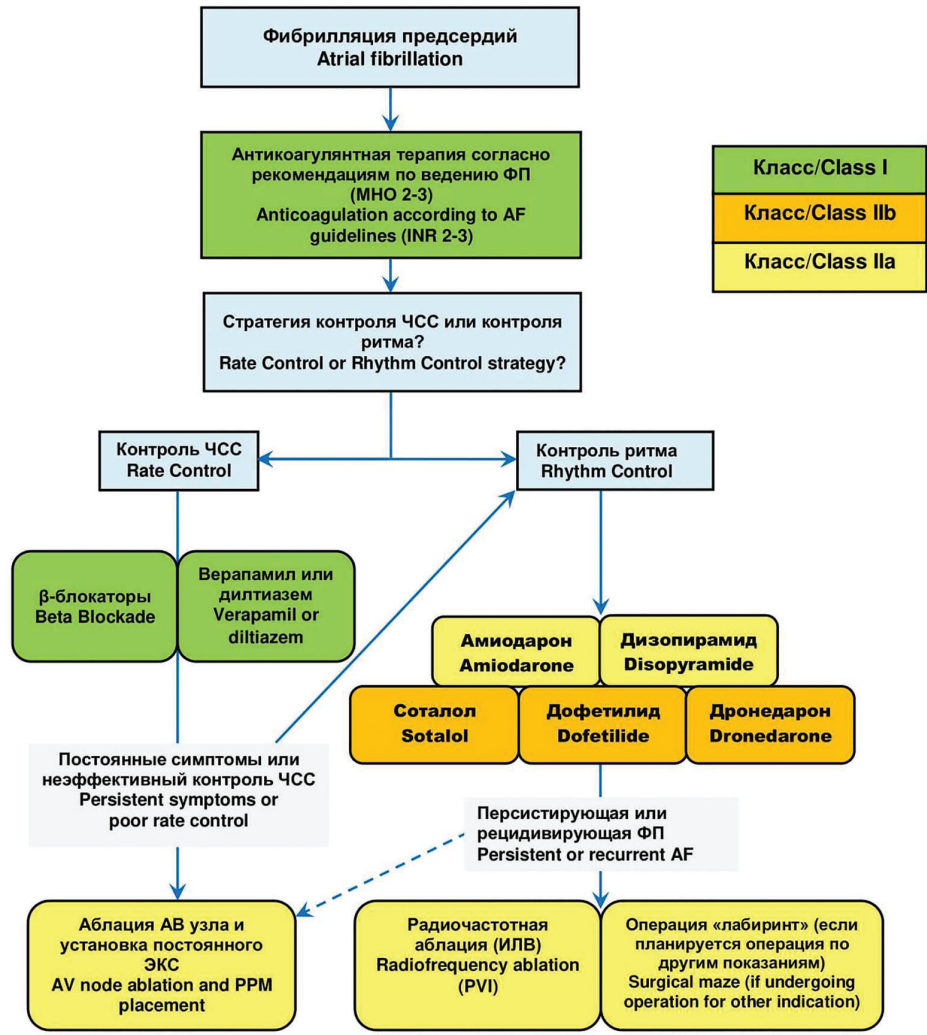


Рисунок 1. Тактика лечения фибрилляции предсердий при гипертрофической кардиомиопатии
Figure 1. Management of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy

Примечания.
ФП — фибрилляция предсердий;
АВ — атриовентрикулярный;
МНО — международное нормализованное отношение;
ЭКС — электрокардиостимулятор;
ИЛВ — изоляция легочных вен.
Классы рекомендаций I, IIa, IIb:
I — польза>>> вред, лечение/ процедура должна быть назначена;
IIa — польза>> вред, целесообразно назначить лечение/выполнить процедуру; IIb — польза ≥ вред, лечение/процедура может обсуждаться. Адаптировано из B.J. Gersh et al. [2].
Notes. AF — atrial fibrillation; AV — atrioventricular; INR — international normalized ratio; PPM — permanent pacemaker; PVI — pulmonary vein isolation. Class of recommendation I, IIa, IIb: I — benefit >>> risk, treatment/ procedure should be performed/ administered; IIa — benefit >> risk, it is reasonable to perform procedure/ administer treatment; IIb — benefit ≥ risk, treatment/procedure may be considered. Adapted from B.J. Gersh et al. [2].

в течение 2,3±2,3 года), полагают, что соталол может быть препаратом выбора в лечении таких больных, учитывая отсутствие серьёзных побочных эффектов [30].

В проведенном исследовании не было отмечено случаев ВСС, как серьёзных побочных эффектов среди больных, получавших амиодарон и соталол. В группе больных, принимавших дизопирамид, зафиксировано 3 случая побочных эффектов: анафилаксия — у одного, устойчивая форма желудочковой тахикардии — одного и удлинение QTс по данным ЭКГ также у одного больного [30]. У трёх пациентов, получавших дофетилид, отмечены побочные эффекты: симптомная брадикардия у одного и синкопальные состояния у двух пациентов. В одном случае выявлена устойчивая желудочковая тахикардия у больного ГКМП 50 лет, получавшего дизопирамид. В связи с семейным анамнезом ВСС для

вторичной профилактики ему был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор. Во время приёма дизопирамида (по 200 мг 2 р/сут.) он получил 3 разряда кардиовертера-дефибриллятора по поводу полиморфной желудочковой тахикардии [30].

Эксперты Рабочей Группы АСС/АНА по изучению ГКМП в 2011г присвоили амиодарону и дизопирамиду рейтинг IIa в качестве препаратов для контроля ритма (рис. 1) [2]. Соталол, дофетилид и дронедарон имеют категорию IIb и могут использоваться в стратегии контроля ритма у больных ГКМП [66, 67], но с примечанием, что их применение должно быть тщательно обдумано у больных с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами. Флекаинид и пропафенон нежелательны ввиду возможных проаритмических эффектов и ухудшения гемодинамики [2, 3].

Таблица 3. Рекомендации АСС/АНА 2020г по лечению фибрилляции предсердий у больных гипертрофической кардиомиопатией

Table 3. ACC/AHA 2020 guidelines for the management of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy

KP/ COR	УД/ LOE	Рекомендации/ Recommendations
I	B-NR	Больным с ГКМП и клинической ФП рекомендуется проведение антикоагулянтной терапии с помощью прямых оральных антикоагулянтов в качестве препаратов первой линии и антагонистов витамина К в качестве второй линии независимо от индекса CHA2-DS2-VASc. In patients with HCM and clinical AF, anticoagulation is recommended with direct-acting oral anticoagulants as first-line option and vitamin K antagonists as second-line option, independent of CHA2DS2-VASc score.
		Больным с ГКМП с субклинической ФП, выявленной с помощью наружного или внутреннего устройства или монитора, длительностью >24 ч конкретного эпизода рекомендуется антикоагулянтная терапия прямыми оральными антикоагулянтами в качестве препаратов первой линии и антагонистами витамина К в качестве второй линии независимо от индекса CHA2-DS2-VASc. In patients with HCM and subclinical AF detected by internal or external cardiac device or monitor of >24 hours' duration for a given episode, anti-coagulation is recommended with direct-acting oral anticoagulants as first-line option and vitamin K antagonists as second-line option, independent of CHA2DS2-VASc score.
I	C-LD	Больным с ФП, которым планируется стратегия контроля частоты, рекомендуется приём β-адреноблокаторов, верапамила или дилтиазема с выбором препарата в соответствии с предпочтениями больного и учетом коморбидных состояний. In patients with AF in whom rate control strategy is planned, either beta blockers, verapamil, or diltiazem are recommended, with the choice of agents according to patient preferences and comorbid conditions.
2a	C-LD	Больным с ГКМП с субклинической ФП, выявленной с помощью наружного или внутреннего устройства или монитора, длительностью конкретного эпизода >5 мин, но <24 ч, может иметь преимущества антикоагулянтная терапия прямыми оральными антикоагулянтами в качестве препаратов первой линии и антагонистами витамина К в качестве второй линии, принимая во внимание длительность эпизодов ФП, общую тяжесть ФП, имеющиеся факторы риска и риск кровотечений. In patients with HCM and subclinical AF detected by internal or external device or monitor, of >5 minutes' but <24 hours' duration for a given episode, anticoagulation with direct-acting oral anticoagulants as first-line option and vitamin K antagonists as second-line option can be beneficial, taking into consideration duration of AF episodes, total AF burden, underlying risk factors, and bleeding risk.
2a	B-NR	У больных с ГКМП и плохо переносимой ФП, стратегия контроля ритма с помощью катетерной абляции или антиаритмических средств может иметь преимущества с выбором препарата в соответствии с выраженностью симптомов ФП, предпочтений больного и наличием коморбидных состояний. In patients with HCM and poorly tolerated AF, a rhythm control strategy with cardioversion or antiarrhythmic drugs can be beneficial with the choice of an agent according to AF symptom severity, patient preferences, and comorbid conditions.
2a	B-NR	Больным с ГКМП и симптомной ФП, как часть стратегии контроля ритма, может быть эффективной катетерная абляция по поводу ФП, если лекарственная терапия неэффективна, противопоказана или не предпочтительна больным. In patients with HCM and symptomatic AF, as part of an AF rhythm control strategy, catheter ablation for AF can be effective when drug therapy is ineffective, contraindicated, or not the patient's preference.
2a	B-NR	Больным с ГКМП с ФП, которым требуется хирургическая миектомия, сопутствующая хирургическая абляция по поводу ФП может иметь преимущества для контроля ритма. In patients with HCM and AF who require surgical myectomy, concomitant surgical AF ablation procedure can be beneficial for AF rhythm control.

Сокращения: КР — класс рекомендаций; УД — уровень доказательств; B-NR — доказательства умеренного качества из одного и более хорошо спланированных и выполненных исследований, наблюдательных исследований и исследований регистра, метаанализ таких исследований; C-LD — рандомизированные или нерандомизированные наблюдательные или исследования регистра с ограничениями дизайна или исполнения; метаанализы таких исследований; физиологические или механистические исследования на человеческих субъектах; ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия; ФП — фибрилляция предсердий; Адаптирована из S.R. Ommen et al. [4]

Abbreviations: COR — class of recommendation; LOE — level of evidence; B-NR — moderate-quality evidence from 1 or more well-designed, well-executed nonrandomized studies, observational studies, or registry studies, meta-analyses of such studies; C-LD — randomized or nonrandomized observational or registry studies with limitations of design or execution, meta-analyses of such studies, physiological or mechanistic studies in human subject; HCM — hypertrophic cardiomyopathy; AF — atrial fibrillation. Adapted from S.R. Ommen et al. [4]

Таким образом, к настоящему времени не определены точные риски и польза от применения антиаритмических препаратов у пациентов с ГКМП и ФП, поэтому решение о выборе тактики контроля ритма должно приниматься индивидуально в каждом случае при совместном обсуждении врачом и пациентом [30].

Представляют интерес последние рекомендации по ведению больных с ГКМП и ФП, разработанные АНА/АСС и опубликованные в 2020г. [4].

При невозможности поддержания синусового ритма, для контроля частоты желудочкового ответа назначают β -адреноблокаторы или блокаторы кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем) [2, 62, 63]. Применение атенолола, надолола, метопролола сукцината оправдано при сохраненной ФВ ЛЖ, а бисопролола или карведилола — при систолической дисфункции. Верапамил или дилтиазем следует применять лишь при сохраненной ФВ ЛЖ [70]. Дигоксин в принципе не используется при ФП у лиц с «классической» ГКМП, однако целесообразность его назначения может обсуждаться у больных с выраженной дисфункцией ЛЖ для контроля ЧСС. В Российском руководстве по ГКМП рекомендуют рассмотреть возможность назначения низких доз дигоксина пациентам с неструктуривной ГКМП, страдающим постоянной формой ФП и хронической СН II–IV функционального класса NYHA с ФВ <50% для контроля частоты сокращения желудочков [63].

Катетерная абляция. Показаниями для радиочастотной транскатетерной абляции являются рефрактерная к медикаментозному лечению симптомная ФП и непереносимость лекарственной терапии [66, 67]. Процедура должна проводиться как можно раньше после начала ФП, пока аритмогенный субстрат остается

податливым для внешнего воздействия [70]. В рекомендациях ACC/ANA/Heart Rhythm Society 2014г. катетерная абляция включена в перечень лечебных методик контроля сердечного ритма [66]. Однако результаты большинства исследований свидетельствуют о высокой частоте необходимости проведения повторных процедур для достижения долгосрочного контроля ФП [76]. Восстановление ритма и снижение частоты рецидивов удается достичь у 2/3 больных с ГКМП в течение двух лет [77]. Более низкая эффективность купирования ФП у больных с ГКМП (варьирующая от 45 до 82% в отдаленном периоде) обусловлена выраженным ремоделированием ЛП — его гипертрофией/дилатацией [22] и наличием фиброзных зон (рис. 2) [17, 76].

Необходимость в повторной абляции чаще возникает у пожилых лиц с большими размерами ЛП и высоким функциональным классом СН по NYHA [77]. При пароксизмальной ФП вероятность успешного купирования выше (77%), чем при постоянной ее форме (50%) [78].

Таким образом, ФП является наиболее распространенной устойчивой аритмией, осложняющей течение ГКМП. Развитие ФП приводит к усугублению клинических проявлений заболевания, прогрессированию СН, повышению риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности. В связи с этим пациенты с ГКМП должны обследоваться на предмет выявления факторов риска и самой ФП. При развитии ФП следует взвешенно подходить к решению вопроса о выборе стратегии контроля ритма или контроля ЧСС на основе имеющегося опыта применения антиаритмических препаратов и современных рекомендаций. Особого внимания заслуживает антикоагулянтная терапия, назначение которой оправдано всем больным с ГКМП и ФП для профилактики тромбоэмболических осложнений.

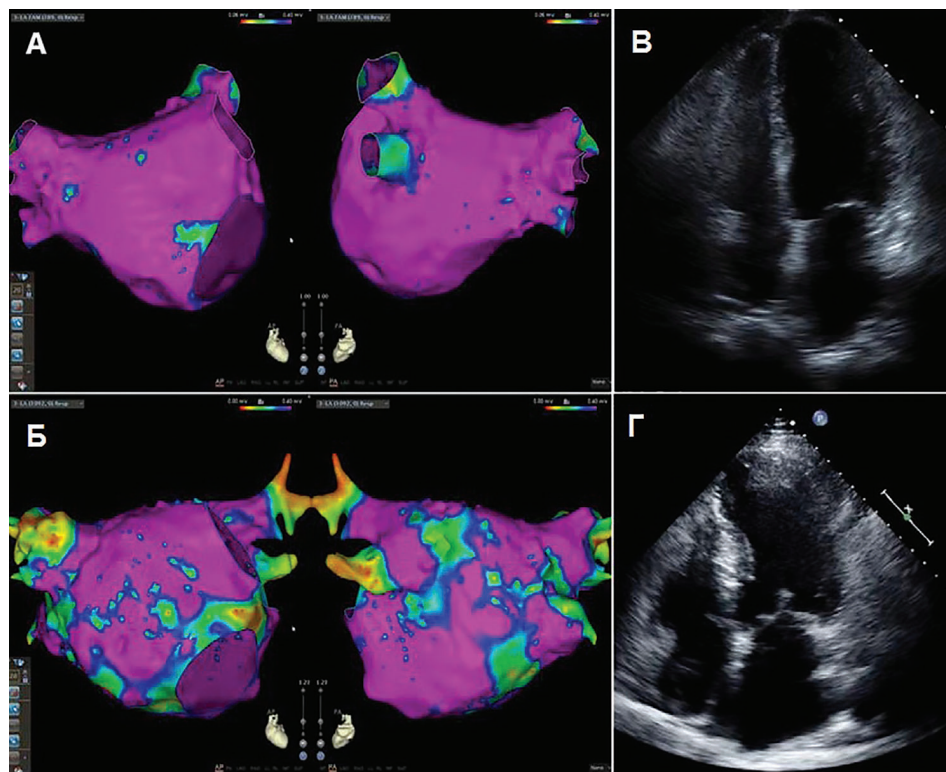


Рисунок 2. Карты биполярного напряжения и эхокардиографические данные у больных гипертрофической кардиомиопатией с фибрилляцией предсердий.

Figure 2. Bipolar stress maps and echocardiographic data in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation

Вклад авторов

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

Игнатенко Г.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3611-1186>): создание идеи и концепции рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи

Тарадин Г.Г. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3984-8482>): написание введения, обзорной части, окончательное редактирование рукописи

Ватутин Н.Т. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4307-1522>): создание дизайна рукописи, критический обзор материала, редактирование рукописи

Калуга А.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1489-9382>): сбор, анализ данных, написание обзора

Костямин Ю.Д. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0141-8719>): сбор, анализ данных и написание материала, посвященного хирургическим методам лечения фибрилляции предсердий

Author Contribution:

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

Ignatenko G.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3611-1186>): generating the idea and the concept of the manuscript, approval of the final version.

Taradin G.G. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3984-8482>): writing of the introduction, the review part, final editing of the manuscript.

Vatutin N.T. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4307-1522>): creating the article design, editing a manuscript.

Kaluga A.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1489-9382>): collection, analysis of literature data, writing of the review part.

Kostjamine Ju.D. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0141-8719>): collection and analysis of literature data, writing of the material concerning to surgical methods of atrial fibrillation management.

Список литературы/ References:

- Maron B.J., McKenna W.J., Danielson G.K. et al. Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. American College of Cardiology; Committee for Practice Guidelines. European Society of Cardiology. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(9):1687-713. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00941-0.
- Gersh B.J., Maron B.J., Bonow R.O. et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(25):2703-38. doi: 10.1016/j.jacc.2011.10.825.
- Elliott P.M., Anastakis A., Borger M.A. et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the diagnosis and management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014;35(39):2733-79. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284.
- Ommen S.R., Mital S., Burke M.A. et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):e159-e240. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.045.
- Alphonse P., Virk S., Collins J. et al. Prognostic impact of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *Clin Res Cardiol.* 2020 Sep 3. doi: 10.1007/s00392-020-01730-w.
- Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия — современное состояние проблемы. Вопросы эпидемиологии и номенклатуры, генетики и патофизиологии, вариантов течения и дифференциального диагноза. *Кардиология* 2013; 5: 4-12.
- Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю. et al. Hypertrophic cardiomyopathy — modern state of the problem. Issues of epidemiology and nomenclature, genetics and pathophysiology, variants of course and differential diagnosis. *Kardiologiia.* 2013; 5: 4-12 [In Russian].
- Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Марон М.С. Гипертрофическая кардиомиопатия: генетические изменения, патогенез и патофизиология. *Российский кардиологический журнал.* 2014; (5): 35-42. Vatutin N.T., Taradin G.G., Maron M.S. Hypertrophic cardiomyopathy: genetic alterations, pathogenesis and pathophysiology. *Russian Journal of Cardiology.* 2014; (5): 35-42. doi: 10.15829/1560-4071-2014-5-35-42 [In Russian].
- Каплунова В.Ю., Беленков Ю.Н., Привалова Е.В. и др. Вопросы этиологии, патофизиологии и вариантов течения гипертрофической кардиомиопатии. *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2013; 14(3): 141-148. Kaplunova V.Yu., Belenkov Yu.N., Privalova E.V. et al. Issues of etiology, pathophysiology and variants of the course of hypertrophic cardiomyopathy. *Russian Heart Failure Journal* 2013; 14(3): 141-148 [In Russian].
- Teekakirikul P., Zhu W., Huang H.C. et al. Hypertrophic Cardiomyopathy: An Overview of Genetics and Management. *Biomolecules.* 2019; 9(12): 878. doi: 10.3390/biom9120878.
- Ahluwalia M., Ho C.Y. Cardiovascular genetics: the role of genetic testing in diagnosis and management of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart.* 2020: heartjnl-2020-316798. doi: 10.1136/heartjnl-2020-316798.
- Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Картамышева Е.В. Нарушения ритма сердца при гипертрофической кардиомиопатии. *Вестник аритмологии.* 2016; (86): 43-50. Vatutin N.T., Taradin G.G., Kartamysheva E.V. Cardiac arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy. *Vestnik aritmologii.* 2016; (86): 43-50 [In Russian].
- Adabag A.S., Casey S.A., Kuskowski M.A. et al. Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on ambulatory Holter electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45(5): 697-704. doi: 10.1016/j.jacc.2004.11.043.
- Adabag A.S., Maron B.J., Appelbaum E. et al. Occurrence and frequency of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy in relation to delayed enhancement on cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51(14): 1369-74. doi: 10.1016/j.jacc.2007.11.071.
- Целуйко В.И., Мордяшова С.В. Нарушения ритма сердца у больных гипертрофической кардиомиопатией. *Международный медицинский журнал.* 2008; 3: 29-33. Tseluyko V.I., Mordiyashova S.V. Disorders of the heart rhythm in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *International Medical Journal* 2008; 3: 29-33. [In Russian].
- Gu S., Liu Z., Liu Z. Prevalence and related factors of arrhythmias in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2012; 98 (suppl. 2): E248-E249. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302920q.5
- Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Марон М.С. и др. Внезапная сердечная смерть у больных гипертрофической кардиомиопатией. *Кардиология.* 2016; 56(1): 56-65. Vatutin N.T., Taradin G.G., Maron M.S., et al. Sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Kardiologiia.* 2016; 56(1): 56-65. doi: 10.18565/cardio.2016.1.56-65 [In Russian].
- MacIntyre C., Lakdawala N.K. Management of Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation.* 2016; 133(19): 1901-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015085.
- Zegkos T., Efthimiadis G.K., Parcharidou D.G. et al. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: A turning point towards increased morbidity and mortality. *Hellenic J Cardiol.* 2017; 58(5): 331-339. doi: 10.1016/j.hjc.2017.01.027.

19. Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020; ehaa612. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
20. Garg L., Gupta M., Sabzwari S.R. A. et al. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, clinical impact, and management. *Heart Fail Rev*. 2019; 24(2): 189-197. doi: 10.1007/s10741-018-9752-6.
21. Olivetto I., Cecchi F., Casey S.A. et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2001; 104(21): 2517-24. doi: 10.1161/hc4601.097997.
22. Богачев-Прокофьев А.В., Железнев С.И., Фоменко М.С. и др. Эффективность сочетанного лечения фибрилляции предсердий у пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией. *Вестник аритмологии*. 2016; 84: 12-16. Bogachev-Prokofyev A.V., Zheleznev S.I., Fomenko M.S. et al. Effectiveness of combination treatment of atrial fibrillation in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Vestnik aritmologii*. 2016; 84: 12-16 [In Russian].
23. Kubo T., Kitaoka H., Okawa M. et al. Clinical impact of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Results from Kochi RYOMA Study. *Circ J*. 2009; 73(9): 1599-605. doi: 10.1253/circj.cj-09-0140.
24. Thyagarajan B., Kalra A., Rajabali A. et al. Subclinical atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *US Cardiology Review* 2016; 10(2): 75-7. doi: 10.15420/usc.2016:7:2.
25. Siontis K.C., Geske J.B., Ong K. et al. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, clinical correlations, and mortality in a large high-risk population. *J Am Heart Assoc*. 2014; 3(3): e001002. doi: 10.1161/JAHA.114.001002.
26. Guttman O.P., Rahman M.S., O'Mahony C. et al. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart*. 2014; 100(6): 465-72. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304276.
27. Mizia-Stec K., Caforio A.L. P., Charron P. et al. Atrial fibrillation, anticoagulation management and risk of stroke in the Cardiomyopathy/Myocarditis registry of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *ESC Heart Fail*. 2020; 7(6): 3601-9. doi: 10.1002/ehf2.12854.
28. Philipson D.J., Rader F., Siegel R.J. Risk factors for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Prev Cardiol*. 2019; 2047487319828474. doi: 10.1177/2047487319828474.
29. Jung H., Yang P.S., Sung J.H. et al. Hypertrophic cardiomyopathy in patients with atrial fibrillation: prevalence and associated stroke risks in a nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2019; 119(2): 285-293. doi: 10.1055/s-0038-1676818.
30. Miller C.A. S., Maron M.S., Estes N.A. M III. et al. Safety, side effects and relative efficacy of medications for rhythm control of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2019; 123(11): 1859-1862. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.02.051.
31. Kodani E., Akao M. Atrial fibrillation and stroke prevention: state of the art — epidemiology and pathophysiology: new risk factors, concepts and controversies. *Eur Heart J Suppl*. 2020; 22 Supplement_O;O1-O13. doi: 10.1093/eurheartj/suaa176.
32. Olshansky B., Heller EN., Mitchell L.B. et al. Are transthoracic echocardiographic parameters associated with atrial fibrillation recurrence or stroke? Results from the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45(12): 2026-33. doi: 10.1016/j.jacc.2005.03.020.
33. Крылова Н.С., Демкина А.Е., Хашиева Ф.М., и др. Фибрилляция и трепетание предсердий у больных с гипертрофической кардиомиопатией. *Российский кардиологический журнал*. 2015; (5): 64-70. doi:10.15829/1560-4071-2015-5-64-70. Krylova N.S., Demkina A.E., Khashieva F.M., et al. Atrial fibrillation and flutter in hypertrophic cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology*. 2015; (5): 64-70. doi:10.15829/1560-4071-2015-5-64-70 [In Russian].
34. Rowin E.J., Hausvater A., Link M.S. et al. Clinical profile and consequences of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2017; 136(25): 2420-2436. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029267.
35. Camm C.F., Camm A.J. Atrial fibrillation and anticoagulation in hypertrophic cardiomyopathy. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2017; 6(2): 63-68. doi: 10.15420/aer.2017.4.2.
36. Kowallick J.T., Silva Vieira M., Kutty S. et al. Left atrial performance in the course of hypertrophic cardiomyopathy: relation to left ventricular hypertrophy and fibrosis. *Invest Radiol*. 2017; 52(3): 177-185. doi: 10.1097/RLI.0000000000000326.
37. Maron B.J., Haas T.S., Maron M.S. et al. Left atrial remodeling in hypertrophic cardiomyopathy and susceptibility markers for atrial fibrillation identified by cardiovascular magnetic resonance. *Am J Cardiol*. 2014; 113(8): 1394-400. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.12.045.
38. Tuluce K., Yakar Tuluce S., Kahya Eren N. et al. Predictors of future atrial fibrillation development in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a prospective follow-up study. *Echocardiography*. 2016; 33(3): 379-85. doi: 10.1111/echo.13093.
39. Girasis C., Vassilikos V., Efthimiadis G.K. et al. Patients with hypertrophic cardiomyopathy at risk for paroxysmal atrial fibrillation: advanced echocardiographic evaluation of the left atrium combined with non-invasive P-wave analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013; 14(5): 425-34. doi: 10.1093/ehjci/jes172.
40. Debonnaire P., Joyce E., Hiemstra Y. et al. Left atrial size and function in hypertrophic cardiomyopathy patients and risk of new-onset atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017; 10(2): e004052. doi: 10.1161/CIRCEP.116.004052.
41. Yang H., Woo A., Monakier D. et al. Enlarged left atrial volume in hypertrophic cardiomyopathy: a marker for disease severity. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005; 18(10): 1074-82. doi: 10.1016/j.echo.2005.06.011.
42. Богданов Д.В. Сферическое ремоделирование левого предсердия при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии. *Кардиология* 2012; 4: 49-52. Bogdanov D.V. Spherical remodeling of left atrium in hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy. *Kardiologiya* 2012; 4: 49-52 [In Russian].
43. Goette A., Bukowska A., Lillig C.H. et al. Oxidative stress and micro-circulatory flow abnormalities in the ventricles during atrial fibrillation. *Front Physiol*. 2012; 3: 236. doi: 10.3389/fphys.2012.00236.
44. Yamaji K., Fujimoto S., Yutani C. et al. Does the progression of myocardial fibrosis lead to atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy? *Cardiovasc Pathol*. 2001; 10(6): 297-303. doi: 10.1016/s1054-8807(01)00086-2.
45. Goette A., Kalman J.M., Aguina L. et al. Document Reviewers. EHRA/HRSA/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace*. 2016; 18(10): 1455-1490. doi: 10.1093/europace/euw161.
46. Kumar K.R., Mandleywala S.N., Link M.S. Atrial and ventricular arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy. *Card Electrophysiol Clin*. 2015; 7(2): 173-86. doi: 10.1016/j.ccep.2015.03.002.
47. Sivalokanathan S., Zghaib T., Greenland G.V. et al. Hypertrophic cardiomyopathy patients with paroxysmal atrial fibrillation have a high burden of left atrial fibrosis by cardiac magnetic resonance imaging. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019; 5(3): 364-375. doi: 10.1016/j.jacep.2018.10.016.
48. Pujadas S., Vidal-Perez R., Hidalgo A. et al. Correlation between myocardial fibrosis and the occurrence of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a cardiac magnetic resonance imaging study. *Eur J Radiol*. 2010; 75(2): e88-91. doi: 10.1016/j.ejrad.2009.12.012.
49. Burstein B., Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51(8): 802-9. doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.064.

50. Ozdemir O., Soylu M., Demir A.D. et al. P-wave durations as a predictor for atrial fibrillation development in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2004; 94(2-3): 163-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2003.01.001.
51. Köse S., Aytemir K., Sade E. et al. Detection of patients with hypertrophic cardiomyopathy at risk for paroxysmal atrial fibrillation during sinus rhythm by P-wave dispersion. *Clin Cardiol.* 2003; 26(9): 431-4. doi: 10.1002/clc.4960260910.
52. Kubo T., Kitaoka H., Okawa M. et al. Serum cardiac troponin I is related to increased left ventricular wall thickness, left ventricular dysfunction, and male gender in hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol.* 2010; 33(2): E1-7. doi: 10.1002/clc.20622.
53. Moreno V., Hernández-Romero D., Vilchez J.A. et al. Serum levels of high-sensitivity troponin T: a novel marker for cardiac remodeling in hypertrophic cardiomyopathy. *J Card Fail.* 2010; 16(12): 950-6. doi: 10.1016/j.cardfail.2010.07.245.
54. Nakamura S., Takano H., Matsuda J. et al. Prognostic values of highly sensitive cardiac troponin T and B-type natriuretic peptide for clinical features in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2014; 4(9): e005968. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005968.
55. Maron M.S., Olivetto I., Betocchi S. et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2003; 348(4): 295-303. doi: 10.1056/NEJMoa021332.
56. Autore C., Bernabò P., Barillà C.S. et al. The prognostic importance of left ventricular outflow obstruction in hypertrophic cardiomyopathy varies in relation to the severity of symptoms. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45(7): 1076-80. doi: 10.1016/j.jacc.2004.12.067.
57. Park K.M., Im S.I., Kim E.K. et al. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: is the extent of septal hypertrophy important? *PLoS One.* 2016; 11(6): e0156410. doi: 10.1371/journal.pone.0156410.
58. Prinz C., Bitter T., Oldenburg O. et al. Incidence of sleep-disordered breathing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Congest Heart Fail.* 2011; 17(1): 19-24. doi: 10.1111/j.1751-7133.2010.00196.x.
59. Holmqvist F., Platonov P.G., Carlson J. et al. Variable interatrial conduction illustrated in a hypertrophic cardiomyopathy population. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2007; 12(3): 227-36. doi: 10.1111/j.1542-474X.2007.00166.x.
60. Shigematsu Y., Hamada M., Nagai T. et al. Risk for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: association with insulin resistance. *J Cardiol.* 2011; 58(1): 18-25. doi: 10.1016/j.jjcc.2011.03.001.
61. Стрельцова А.А., Гудкова А.Я., Костарева А.А. Фибрилляция предсердий при гипертрофической кардиомиопатии: современные аспекты эпидемиологии, факторов риска, патогенеза и фармакотерапии. *Consilium Medicum.* 2018; 20(5): 34-39. Streltsova A.A., Gudkova A.Ya., Kostareva A.A. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: modern aspects of epidemiology, risk factors, pathogenesis and medication-assisted treatment. *Consilium Medicum.* 2018; 20(5): 34-39. doi: 10.26442/2075-1753_2018.5.34-39 [In Russian].
62. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации МЗ Российской Федерации, 2020; 185 с. [Электронный ресурс]. URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_FP_TP.pdf (дата обращения: 07.01.2021). Atrial fibrillation and flutter. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020; 185 p. [Electronic resource]. URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_FP_TP.pdf (date of the application: 07.01.2021) [In Russian]
63. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации МЗ Российской Федерации, 2020; 151 с. [Электронный ресурс]. URL: https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-gipertroficheskaja-kardiomiopatiya-utv-minzdravom-rossii_1/ (дата обращения: 07.01.2021). Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020; 151 p. [Electronic resource]. URL: https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-gipertroficheskaja-kardiomiopatiya-utv-minzdravom-rossii_1/ (date of the application: 07.01.2021) [In Russian]
64. Patten M., Pecha S., Aydin A. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: diagnosis and considerations for management. *J Atr Fibrillation.* 2018; 10(5): 1556. doi: 10.4022/jafib.1556.
65. Azarbal F., Singh M., Finocchiaro G. et al. Exercise capacity and paroxysmal atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart.* 2014; 100(8): 624-30. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304908.
66. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S. et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64(21): e1-76. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.022.
67. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Jul 9; 74(1): 104-132. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.011.
68. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365(11): 981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
69. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016; 50(5): e1-e88. doi: 10.1093/ejcts/ezw313.
70. Ammirati E., Contri R., Coppini R. et al. Pharmacological treatment of hypertrophic cardiomyopathy: current practice and novel perspectives. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18(9): 1106-18. doi: 10.1002/ehf.541.
71. Габрусенко С.А., Сафрыгина Ю.В., Наумов В.Г. и др. Современные подходы к лечению больных гипертрофической кардиомиопатией. *Лечащий врач* 2004; 2: 32-37. Gabrusenko S.A., Safrygina Yu.V., Naumov V.G., et al. Modern approaches to the treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Lechaschy Vrach.* 2004; 2: 32-37 [In Russian].
72. Robinson K., Frenneaux M.P., Stockins B. et al. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a longitudinal study. *J Am Coll Cardiol.* 1990; 15(6): 1279-85. doi: 10.1016/s0735-1097(10)80014-2.
73. Бокерия Л.А. Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия. *Анналы хирургии.* 2013; 5:5-14. Bockeria L.A. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Annals of Surgery.* 2013; 5:5-14 [In Russian].
74. Sherrid M.V., Barac I., McKenna W.J. et al. Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45(8): 1251-8. doi: 10.1016/j.jacc.2005.01.012.
75. Tendera M., Wycisk A., Schneeweiss A. et al. Effect of sotalol on arrhythmias and exercise tolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiology.* 1993; 82(5): 335-42. doi: 10.1159/000175883.
76. Contreras-Valdes F.M., Buxton A.E., Josephson M.E. et al. Atrial fibrillation ablation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: long-term outcomes and clinical predictors. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65(14): 1485-7. doi: 10.1016/j.jacc.2014.12.063.
77. Di Donna P., Olivetto I., Delcrè S.D. et al. Efficacy of catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: impact of age, atrial remodelling, and disease progression. *Europace.* 2010; 12(3): 347-55. doi: 10.1093/europace/euq013.
78. Gaita F., Di Donna P., Olivetto I. et al. Usefulness and safety of transcatheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2007; 99(11): 1575-81. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.12.087.

В.Н. Ларина*, А.А. Рыжих, Л.И. Бикбаева

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России,
кафедра поликлинической терапии лечебного факультета, Москва, Россия

ПОСТ-КОВИДНЫЙ ПЕРИОД: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

V.N. Larina*, A.A. Ryzhikh, L.I. Bikbaeva

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

Post-COVID 19 Period: Modern State and Clinical Features

Резюме

Коронавирусная болезнь (COVID-19) рассматривается в качестве серьезной проблемы общественного здравоохранения, о чем свидетельствует неуклонный рост вновь зараженных пациентов.

Несмотря на то, что борьба с данной инфекцией длится более года, до сих пор недостаточно изучены малопрогнозируемые последствия COVID-19 в сочетании или без сочетания с сопутствующими хроническими заболеваниями, что несомненно является дополнительной нагрузкой на амбулаторное звено здравоохранения. Данная статья представляет собой обзор, современной доступной литературы, посвященной особенностям течения и длительности пост-ковидного периода. Проанализировано более 15 исследований, в которых авторы оценивали встречаемость симптомов в пост-ковидный период и его клинические характеристики.

Ключевые слова: COVID-19, пост-ковидный период, одышка, усталость, амбулаторный этап

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 28.01.2021 г.

Принята к публикации 03.03.2021 г.

Для цитирования: Ларина В.Н., Рыжих А.А., Бикбаева Л.И. ПОСТ-КОВИДНЫЙ ПЕРИОД: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ. Архив внутренней медицины. 2021; 11(3): 186-195. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-3-186-195

Abstract

Coronavirus disease (COVID-19) has proven to be a major global public health crisis, as evidenced by the steady increase in re-infected patients. In spite of the fight against this infection going on for more than a year, the unpredictable consequences of COVID-19, with or without concomitant chronic diseases, are still insufficiently studied, which undoubtedly is an additional burden on the outpatient health care unit. This article is a review of the available modern literature on the features of the course and duration of the post-COVID period. More than fifteen studies have been analyzed, in which the authors evaluated the incidence of symptoms in post-COVID period and its clinical characteristics.

Key words: COVID-19, post-COVID 19 period, shortness of breath, fatigue, outpatient stage

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 28.01.2021

Accepted for publication on 03.03.2021

For citation: Larina V.N., Ryzhikh A.A., Bikbaeva L.I. Post-COVID 19 Period: Modern State and Clinical Features. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(3): 186-195. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-3-186-195

*Контакты: Вера Николаевна Ларина, e-mail: larinav@mail.ru

*Contacts: Vera N. Larina, e-mail: larinav@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7825-5597>

Введение

В связи с ростом заболеваемости новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) продолжается изучение клинических особенностей этой болезни как в острый период, так и в период восстановления после перенесенной инфекции [1-5].

На сегодняшний день достоверной профессиональной информации о медицинской реабилитации пациентов с COVID-19 недостаточно, поскольку данное заболевание является новым. Традиционный способ получения необходимых данных путем привлечения ранее выполненных научных исследований оказался неэффективным, поскольку опыт лечения пациентов с коронавирусной инфекцией ограничивается несколькими месяцами [6].

В Российской Федерации разработаны рекомендации, посвященные реабилитационным мероприятиям после COVID-19 [6]. Специалистами предложена шкала для определения индивидуальной реабилитационной маршрутизации лиц, страдающих и перенесших COVID-19. Шкала позволяет определить возможность реабилитационных мероприятий для пациентов на разных этапах оказания медицинской помощи, но, учитывая неоднозначность течения восстановительного периода новой инфекции, существует необходимость создания комплексного и персонифицированного алгоритма ведения таких пациентов на амбулаторном этапе.

В связи с тем, что ведущие жалобы пациентов обусловлены респираторными симптомами, наиболее перспективными для реабилитации являются первые два-три месяца после острого периода коронавирусной инфекции. Приоритетными целями оказания медицинской помощи пациентам, перенесшим новую инфекцию, в рамках реабилитационных мероприятий, является предупреждение осложнений и быстрое возвращение к прежнему образу жизни. Восстановление пациентов в пост-ковидном периоде должно начинаться как можно раньше. Поэтому необходима тщательная оценка клинико-функционального статуса пациентов, определение комплексного плана лечения, в котором основное внимание должно уделяться восстановлению функциональной активности и возвращению к участию в жизни общества в зависимости от индивидуальных особенностей человека.

По мере поступления новой информации, касающейся диагностики, лечения и наблюдения пациентов с COVID-19, меняется подход к кодированию состояний. Для учета случаев COVID-19, 25 марта 2020 года Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) рекомендованы критерии диагностики и коды COVID-19 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Данные коды приняты в РФ 08.04.2020 Распоряжением Минздрава России от 08.04.2020 № 13-2/И/2-4335 «О кодировании коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19» [7]. Позже, экспертами ВОЗ в МКБ-10 был внесен диагноз MKBU09.0 — состояние после COVID-19 [8].

Пост-ковидный период

Тяжесть инфекции, вызванной коронавирусом (SARS-CoV) 2, варьируется от бессимптомной формы до опасных для жизни клинических симптомов. По текущим оценкам, примерно 20 миллионов человек в мире «выздоровели» [9]; однако многие клиницисты сообщают о сохранении симптомов разной степени выраженности вплоть до существенной дисфункции органов. Действительно, в настоящее время недостаточно информации об истинной природе и встречаемости симптомов после перенесенного COVID-19 в так называемый «пост-ковидный» период, а также нет единого мнения о его периоде возникновения и длительности.

Greenhalgh Trisha, et al. (2020) одними из первых предложили термин «long-covid», подразумевающий совокупность симптомов после перенесенного заболевания, которые сохраняются на протяжении более трёх недель с момента появления первых симптомов — «пост-острый (вероятно имеется ввиду — подострый) COVID-19» и более 12 недель — «хронический COVID-19» [10].

На основании исследования встречаемости симптомов COVID-19, в котором приняли участие более 4 миллионов человек в США, Великобритании и Швеции, принято считать, что «подострый» COVID-19 представляет собой наличие симптомов, продолжающихся более 3 недель от возникновения первых признаков заболевания, а хронический COVID-19 — продолжающийся более 12 недель [10].

Эксперты Национального института здравоохранения и клинического мастерства (The National Institute for Health и Care Excellence the Scottish Intercollegiate Guidelines Network of General Practitioners) определяют «постковидный синдром», как «сочетание симптомов, которые развиваются в течение 12 недель после выздоровления и не объясняются наличием иных заболеваний» [11]. В данном документе указывается на важность наблюдения пациентов в пост-ковидном периоде с учётом мультисистемности поражения при COVID-19, что требует:

- оценки общего состояния, наличия усталости и неврологических симптомов;
- оценки и лечения сохраняющейся одышки, сопутствующих хронических состояний при их наличии;
- оценки необходимости в кислороде и его доставки;
- оценки потребности в реабилитации и последующей её разработки;
- психосоциальной оценки (наличие депрессии, тревожных расстройств, посттравматического стрессового расстройства и последующего направления к специалистам для оказания помощи по показаниям);
- оценки когнитивных нарушений;
- диагностирования ранее не подтвержденного диагноза венозной тромбоэмболии.

Само наличие «постковидного синдрома» вполне закономерно, поскольку любое инфекционное заболевание имеет определённые последствия разной длительности и степени выраженности.

Встречаемость клинических проявлений заболевания в пост-ковидном периоде

В настоящее время активно изучаются отдаленные последствия COVID-19, хотя результаты исследований представлены немногочисленными данными, свидетельствующими о сохранении симптомов заболевания после острого периода у определённого количества пациентов (таблица 1).

Представленные выше данные свидетельствуют о том, что одышка и повышенная утомляемость являются ведущими симптомами в пост-ковидном периоде и встречаются у большинства (до 70%) пациентов. Когнитивные нарушения и головная боль выявляются практически у каждого третьего (до 36%) пациента. В то же время, в большинстве анализируемых работ отсутствовала информация о периоде времени, в течение которого регрессировали симптомы, и пациенты полноценно возвращались к прежнему образу жизни, что не позволяет оценить истинную среднюю длительность восстановительного периода после COVID-19. Встречаемость симптомов COVID-19 в остром и периоде восстановления, представлены в таблице 2.

В исследовании, проведенном в Италии, в котором оценивалась стойкость проявлений COVID-19 у 143 пациентов от 19 до 84 лет (средний возраст 56,5 лет), из них 53 (37%) — женщины, 90 (63%) — мужчины, выписанных из больницы, только 18 (12,6%) пациентов полностью избавились от каких-либо симптомов, связанных с COVID-19, через 60 дней после появления первых симптомов. Указывается, что среди исследуемых лиц артериальная гипертензия имела у 50 (35%), заболевания щитовидной железы — у 26 (18,2%), аутоиммунные заболевания — у 16 (11,2%), хроническая обструктивная болезнь легких — у 13 (9,1%), хроническая сердечная недостаточность — у 7 (4,9%) пациентов [13].

В телефонном опросе, проведенном Центром по контролю и профилактике заболеваний среди случайной выборки из 292 лиц в возрасте ≥ 18 лет с положительным результатом теста полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2, выполненном на амбулаторном этапе, наиболее часто встречались усталость (71%), кашель (61%) и головная боль (61%). Авторами отмечено, что у 26% лиц в возрасте 18-34 лет ($n = 85$), у 32% — в возрасте 35-49 лет ($n = 96$), и у 47% — в возрасте 50 лет и старше ($n = 89$) симптомы сохранялись свыше двух недель [27].

Mandal S. et al. (2020) представили данные о встречаемости симптомов после перенесенной новой коронавирусной инфекции [16]. В исследование было включено 384 пациента (62% — мужчины, 38% — женщины), средний возраст которых составил 59,9 лет. Пациенты наблюдались в трех крупных лондонских клиниках по поводу новой коронавирусной инфекции. Динамика состояния отслеживалась по телефону или лично при осмотре через 4-6 недель после выписки из стационара. Выраженность одышки была оценена по 11-балльной числовой рейтинговой шкале одышки (Shortness of

breath Numerical Rating Scale), в которой более высокий балл (0-10) свидетельствовал о наличии серьезных патологических изменений. Пациенты с отклонениями в анализах крови или выраженными изменениями при рентгенологическом исследовании при выписке приглашались для повторного обследования. Оценка рентгенологической картины была проведена с использованием платформы Британского общества торакальной визуализации [28]. Выраженность депрессии устанавливалась по результатам опросника здоровья пациента (Patient Health Questionnaire-2, PHQ-2), состоящего из двух вопросов и оценивающего наличие/отсутствие чувства угнетенности, подавленности, безнадежности, заинтересованности в деятельности, которая раньше доставляла удовольствие. Период наблюдения составил в среднем 54 (от 47 до 59) дня после выписки из стационара. Средняя длительность пребывания в стационаре составила 6,5 дней (4–10,75), 14,5% пациентов проходили лечение в отделении реанимации. В результатах исследования сообщается о том, что 53% пациентов имели стойкую одышку, у 34% сохранялся кашель, 69% сообщали об усталости, 14,6% исследуемых имели депрессивные расстройства. Из 273 пациентов у 7,3%, которые получали лечение в условиях стационара, в восстановительном периоде сохранялась стойкая лимфопения, из 229 человек у 30,1% был определен повышенный уровень Д-димера, а из 190 пациентов у 9,5% был определен повышенный уровень С-реактивного белка.

На момент первого обращения в лечебное учреждение рентгенография органов грудной клетки была выполнена 333 из 384 (87%) пациентам. Патологические и инфильтративные изменения в легких отсутствовали у 15%, у 56% человек имелись патологические изменения, характерные для острого периода заболевания, у 29% не определялась патология или была нетипична для COVID-19. Контрольная рентгенография проведена 66% пациентам: у 151 (62%) получены результаты, соответствующие физиологической картине, у 66 (27%) отмечено значительное улучшение, у 4 (2%) признаки остались без изменений, у 23 (9%) человек обнаружено значительное ухудшение рентгенологической картины, связанное с появлением фиброза легочной ткани.

Halpin S., et al. (2021) впервые в Великобритании в январе 2021 года представили данные о встречаемости симптомов после перенесенного COVID-19 [29]. В исследование было включено 100 пациентов, которые были выписаны из крупнейшей университетской клиники (Leeds Teaching Hospitals NHS Trust) Европы, вместимостью около 1800 койко-мест. С выздоравливающими пациентам через 4-8 недель после выписки из клиники проводился телефонный опрос с помощью адаптированного для этого опросника EQ-5D, состоящего из 5 вопросов и оценивающего субъективные ощущения физического и психического состояния пациента (подвижность, уход за собой, повседневную деятельность, боль/дискомфорт, тревогу/депрессию). Наблюдение за пациентами осуществлялось силами мультидисциплинарной команды специалистов: физиотерапевтов, терапевтов, реабилитологов, нейропсихологов.

Таблица 1. Встречаемость симптомов после перенесенной COVID-19 инфекции в восстановительном периоде

Table 1. The incidence of symptoms after COVID-19 infection in the recovery period

Автор, источник/ Author, source	Количество пациентов, пол, возраст/ Number of patients, gender, age	Признак (симптом)/ Symptoms	Период наблюдения/ Observation period
Arnold et al. 2020 [12]	n=110 средний возраст/ median age 60 лет, 49 женщин/women (44%) 61 мужчина/male (56%)	Одышка/Dyspnea (39%) Повышенная утомляемость/ Fatigue (39%) Бессонница/Insomnia (24%) Миалгия/Myalgia (22%) Аносмия/Anosmia (11%) Артралгии, головная боль, боль в животе, диарея/ Arthralgia, headache, abdominal pain, diarrhea (<5%) Сочетание нескольких симптомов/ Combination of multiple symptoms 74%	83 дня после завершения госпитализации/ Median of 83 days after hospital discharge
Carfi et al. 2020 [13]	n=143 средний возраст/median age 56,5 лет 53 женщины/women (37,1%) 90 мужчин/male (62,9%)/	Повышенная утомляемость/Fatigue (53,1%) Одышка/Dyspnea (43,4%) Артралгии/Arthralgia (27,3%) Боль в грудной клетке/Chest pain (21,7%) Кашель, мокрота, боль в горле, аносмия, ринит, нарушение вкусовых ощущений, снижение аппетита, синдром Сикки, покраснение глаз, головная боль, головокружение, миалгия, диарея/ Cough, sputum, joint pain, anosmia, rhinitis, taste disturbance, loss of appetite, Sikki syndrome, redness of the eyes, headache, dizziness, myalgia, diarrhea (< 20%) Сочетание 1-2 симптомов/Combination of 1-2 symptoms — 32% 3 симптомов/3 symptoms — 55%	60 дней после завершения госпитализации/ Mean of 60 days after hospital discharge
Cirulli et al. 2020 [14]	n=233 средний возраст/median age 56 лет 148 женщин/women (63,6%) 85 мужчин/male (36,4%)	Нарушения концентрации и проблемы с памятью, аносмия, агевзия, одышка, головная боль, тахикардия, боль в груди, кашель/ Concentration and memory problems, anosmia, ageusia, dyspnea, headache, heart palpitations, chest pain, tachycardia, and cough: - 42,3%	30 дней после появления симптомов/ Symptom lasting for >30 days
		- 33,8%	60 дней после появления симптомов/ Symptom lasting for >60 days
		- 24,1%	90 дней после появления симптомов/ Symptom lasting for >90 days
Lu et al. 2020 [15]	n=60 средний возраст/ median age 45,9 лет	Проблемы с памятью/Memory loss (28,3%) Миалгия/Myalgia (25%) Лабильность настроения/Mood changes (16,7%) Повышенная утомляемость/Fatigue (6,7%) Онемение конечностей/Numbness in extremities (6,7%) Сочетание нескольких симптомов/Combination of symptoms 55%	3 месяца после завершения госпитализации/ 3 months after hospital discharge
Mandal et al. 2020 [16]	n=384 средний возраст/median age 59,9 лет 146 женщин/women (38%) 238 мужчин/male (62%)	Повышенная утомляемость/Fatigue (69%) Одышка/Dyspnea (53%) Кашель/Cough (34%) Депрессия/Depression (15%)	54 дня после завершения госпитализации/ Median of 54 days after hospital discharge
Miyazato et al. 2020 [17]	n=63 средний возраст/median age 48,1 лет 21 женщина/women (33,3%) 42 мужчины/male (66,7%)	Одышка/Dyspnea (17,5%) Нарушения сна/Dysosmia (16,1%) Повышенная утомляемость/Fatigue (15,9%) Кашель/Cough (7,9%) Нарушения вкусовых ощущений/Dysgeusia (4,8%)	60 дней после возникновения симптомов/ 60 days after symptom onset
		Повышенная утомляемость/Fatigue (9,5%) Кашель/Cough (6,3%) Нарушения восприятия запахов/Dysosmia (9,7%) Нарушения вкусовых ощущений/Dysgeusia (1,6%)	120 дней после возникновения симптомов/ 120 days after symptom onset

Автор, источник/ Author, source	Количество пациентов, пол, возраст/ Number of patients, gender, age	Признак (симптом)/ Symptoms	Период наблюдения/ Observation period
Paterson et al. 2020 [18]	n=180 средний возраст/median age 39,9 лет 98 женщин/women (54%) 82 мужчины/male (46%)	Повышенная утомляемость/Fatigue (28,9%) Аносмия/Anosmia (27,2%) Агевзия/Ageusia (15,6%) Артралгии/Joint pain (11,1%) Ринорея/Rhinorrhea (8,9%) Одышка/Dyspnea (8,3%) Головная боль/Headache (7,2%) Миалгия/Myalgia (7,2%) Тошнота/Nausea (6,1%) Ощущение заложенности в грудной клетке/Chest tightness (6,1%) Озноб/Chills (4,4%) Кашель/Cough (4,4%) Диарея/Diarrhea (4,4%) Сочетание нескольких симптомов/Combination of symptoms 55%	125 дней после возникновения симптомов/ 125 days after symptom onset
Shah et al. 2020 [19]	n=60 средний возраст/median age 67 лет 20 женщин/women (32%) 40 мужчин/male (68%)	Одышка/Dyspnea (20%) Кашель/Cough (20%)	12 недель после возникновения симптомов/ 12 weeks after symptom onset
Sollini et al. 2020 [20]	n=10 средний возраст/median age 58 лет 7 женщин/women (70%) 3 мужчины/male (30%)	Одышка/Dyspnea (70%) Повышенная утомляемость/Fatigue (70%) Агевзия/Ageusia (20%) Боль в суставах/Joint pain (20%) Боль в грудной клетке/Chest pain (10%) Головная боль/Headache (10%) Тремор рук/Trembling hands (10%)	Более 30 дней после окончания госпитализации/ >30 days after hospital discharge
Stavem et al. 2020 [21]	n=434 средний возраст/median age 49,8 лет 244 женщины/women (56%) 190 мужчин/male (44%)	Одышка/Dyspnea (15%) Нарушения обоняния/Smell dysfunction (12%) Нарушения вкуса/Taste dysfunction (10%) Артралгии/Arthralgia (9%) Миалгии/Myalgia (8,5%) Головная боль/Headache (6%) Сухой кашель/Dry cough (6%) Боль в горле, озноб кожная сыпь, конъюнктивит, боль в ушах, судороги, хрипы в легких, спутанность сознания, желудочно- кишечные симптомы/ Sore throat, chills, runny nose, vision disturbance, skin rash, conjunctivitis, ear pain, cramps, wheeze, confusion, gastrointestinal symptoms (<5%)	1,5 — 6 месяцев после возникновения симптомов
Surde et al. 2020 [22]	n=4 182 средний возраст/median age 42,8 лет 2 991 женщина/ women (71,5%) 1 191 мужчина/ male (29,5%)	Симптомы сохранялись более 4 недель у 13,3% / Symptom lasting for >4 weeks (13,3%) Симптомы сохранялись более 8 недель у 4,5% / Symptom lasting for >8 weeks (4,5%) Симптомы сохранялись более 12 недель у 2,3%/ Symptom lasting for >12 weeks (2,3%) Симптомы: повышенная утомляемость, головная боль, аносмия, одышка/Symptoms: fatigue, headache, dyspnoea, and anosmia	12 недель после возникновения симптомов/ 12 weeks after symptom onset
Townsend et al. 2020 [23]	n=128 средний возраст/median age 49,5 лет 70 женщин/women (54%) 58 мужчин/male (46%)	Повышенная утомляемость/Fatigue (52,3%)	10 недель после возникновения симптомов/ Median of 10 weeks after symptom onset
Van den Borst et al. 2020 [24]	n=124 средний возраст/ median age 59лет 50 женщин/women (40%) 74 мужчины/male (60%)	Снижение качества жизни в целом/Decreased quality of life (72%) Повышенная утомляемость/Fatigue (69%) Когнитивные нарушения или проблемы с памятью/ Cognitive or mental impairments (36%)	3 недели после окончания госпитализации/ 3 months after hospital discharge
Wong et al. 2020 [25]	n=78 средний возраст/median age 62 года 29 женщин/women (36%) 49 мужчин/male (64%)	Снижение качества жизни в целом/Worsened quality of life (51%) Одышка/Dyspnea (50%) Кашель/Cough (23%) Сочетание нескольких симптомов/Combination of symptoms 76%	3 месяца после возникновения симптомов/ 3 months after symptom onset

Автор, источник/ Author, source	Количество пациентов, пол, возраст/ Number of patients, gender, age	Признак (симптом)/ Symptoms	Период наблюдения/ Observation period
Y.M. Zhao et al. 2020 [26]	n=55 средний возраст/median age 47,5 лет 23 женщины/women (41,8%) 32 мужчины/male (58,2%)	Расстройства желудочно-кишечного тракта/ Gastrointestinal symptoms (30,91%) Повышенная утомляемость/Fatigue (16,36%) Головная боль/Headache (18,18%) Одышка/Dyspnoea (14,55%) Кашель, мокрота/Cough and sputum (1,81%)	3 месяца после окончания госпитализации/ 3 months after hospital discharge

Таблица 2. Симптомы COVID-19 в остром и постинфекционном периодах
Table 2. Symptoms of COVID-19 in the acute and post-infectious periods

Симптом/ Symptom	Встречаемость в остром периоде/ Occurrence in the acute period	Встречаемость в периоде восстановления/ Occurrence in the recovery period
Повышенная утомляемость/ Fatigue	около (about) 80%	53,1%
Одышка/Dyspnea	около (about) 70%	43,4%
Артралгии/Arthralgia	около (about) 56%	27,3%
Боль в грудной клетке/Chest pain	около (about) 40%	21,7%
Кашель, мокрота, боль в горле/Cough, sputum, joint pain	около (about) 60%	<20%
Аносмия, ринит, нарушение вкусовых ощущений/ Anosmia, rhinitis, taste disturbance	30-50%	<20%
Снижение аппетита, синдром Сикки, покраснение глаз, головная боль, головокружение, миалгия, диарея/Loss of appetite, Sikki syndrome, redness of the eyes, headache, dizziness, myalgia, diarrhea [13]	40-60%	<20%
Одышка/Dyspnea	около (about) 70%	39%
Повышенная утомляемость/ Fatigue	39%	39%
Бессонница/Insomnia	<10%	24%
Миалгия/Myalgia	30%	22%
Аносмия/Anosmia	40-50%	11%
Артралгии, головная боль, боль в животе, диарея/ Arthralgia, headache, abdominal pain, diarrhea	около (about) 30%	<5%
Лихорадка/Fever [12]	около (about) 75%	<5%
Проблемы с памятью/ Memory loss	13,3%	28,3%
Миалгия/Myalgia	15%	25%
Лабильность настроения/ Mood changes	41,7%	16,7%
Повышенная утомляемость/Fatigue	26,7%	6,7%
Онемение конечностей/Impaired mobility [15]	11,7%	6,7%
Повышенная утомляемость/ Fatigue	67,3 — 76,9%	69%
Одышка/Dyspnea	54,8 — 63,3%	53%
Кашель/Cough	32,2 — 46,2%	34%
Депрессия/Depression [16]	61,1 — 93,3%	15%
Одышка/Dyspnea	42,9%	17,5%
Нарушения сна/Dysosmia	40,3%	16,1%
Повышенная утомляемость/ Fatigue	55,6%	через 60 дней — 15,9%, через 120 — 9,5%
Кашель/Cough	63,5%	after 60 days — 15,9%, after 120 — 9,5%
Нарушения вкусовых ощущений/Dysgeusia [17]	43,5%	через 60 дней — 7,9%, через 120 — 6,3%
Одышка/Dyspnea	57%	after 60 days — 7,9%, after 120 — 6,3%
Нарушения обоняния/Smell dysfunction	64%	через 60 дней — 4,8%, через 120 — 1,6%
Нарушения вкуса/Taste dysfunction	68%	after 60 days — 4,8%, after 120 — 1,6%
Артралгии/Arthralgia	47%	
Миалгии/Myalgia	62%	
Головная боль/Headache	68%	
Сухой кашель/Dry cough [21]	67%	

Период наблюдения в среднем составил 48±10,3 дней (от 29 до 71 дня) после выписки из стационара. Пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 32 пациента (59,4% мужчин) в возрасте 58,5 (34-84) лет, которым проводилась интенсивная терапия, во вторую группу было включено 68 пациентов (51,5% мужчин) в возрасте 70,5 (20-93) лет, которые получали обычную терапию.

Наиболее частыми симптомами в период выздоровления оказались утомляемость (у 72% пациентов 1-й группы и у 60,3% — 2-й группы); одышка (у 65,6% и у 42,6% пациентов, соответственно) и психологические расстройства (у 46,9% и у 23,5% пациентов, соответственно). По опроснику EQ-5D клинически значимое снижение качества жизни наблюдалось у 68,8% пациентов в группе интенсивной терапии и у 45,5% — обычной терапии. Таким образом, связанные с перенесенной болезнью усталость, одышка и психологический стресс в среднем регистрировались через 7 недель после выписки из стационара, что приводило к существенному снижению качества жизни. Эти симптомы присутствовали у пациентов независимо от использования интенсивной терапии, с более высокой частотой у лиц первой группы.

Что касается времени сохранения симптомов в период выздоровления после перенесенного COVID-19, то очевидно превалирование по длительности этих симптомов при сравнении с симптомами после перенесенной внебольничной пневмонии. Wootton D., et al. (2017) показали, что в среднем 97% пациентов после

перенесенной пневмонии выздоравливали к 10-11 дню болезни [30]. Wygwich K., et al. (2015) подтвердили, что одышка исчезает, в среднем, через 14 дней с момента появления первых симптомов пневмонии, а утомляемость — через 20 дней в группе 201 пациента (средний возраст 62,4 года, 45% мужчин). Период госпитализации, в среднем, составил 6,8 дней, 91,4% пациентов были госпитализированы в первый день появления симптомов пневмонии. Авторы отметили, что длительность озноба, потливости и лихорадки составила менее одной недели, а утомляемости, слабости и одышки — менее 3-х недель. Остальные симптомы (головная боль, снижение аппетита, головокружение, диспепсия, ломота в теле, нарушение сна) сохранялись на протяжении 1-2-х недель [31]. Полученные результаты свидетельствуют о более длительном периоде сохранения симптомов после перенесенной новой коронавирусной инфекции по сравнению с пневмонией, что требует дальнейшего изучения особенностей восстановительного периода при COVID-19.

Необходимость индивидуальной программы восстановления в пост-ковидном периоде

На сегодняшний день подходы к структурированному наблюдению за функциональным состоянием пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, не разработаны [10]. Безусловно, отсутствие

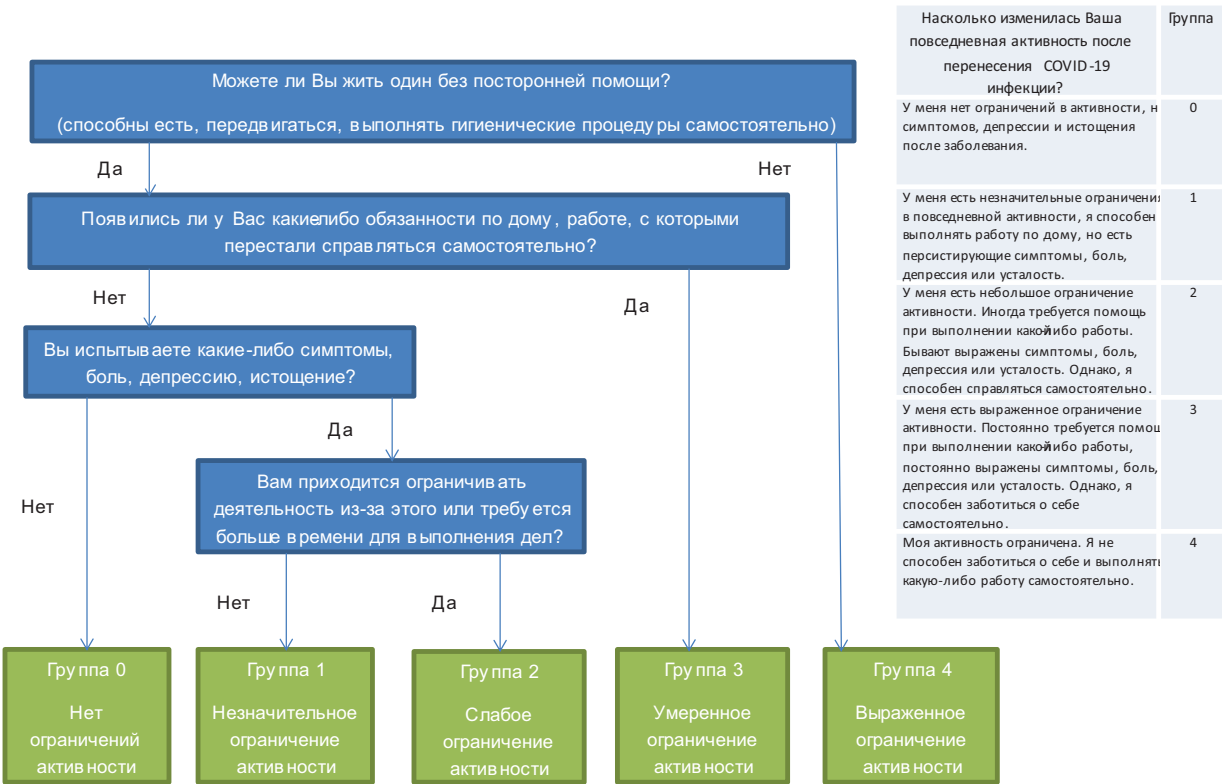


Рисунок 1. Методика самоконтроля пациентов по шкале функционального статуса после COVID-19 (Klok F., et al, 2020)

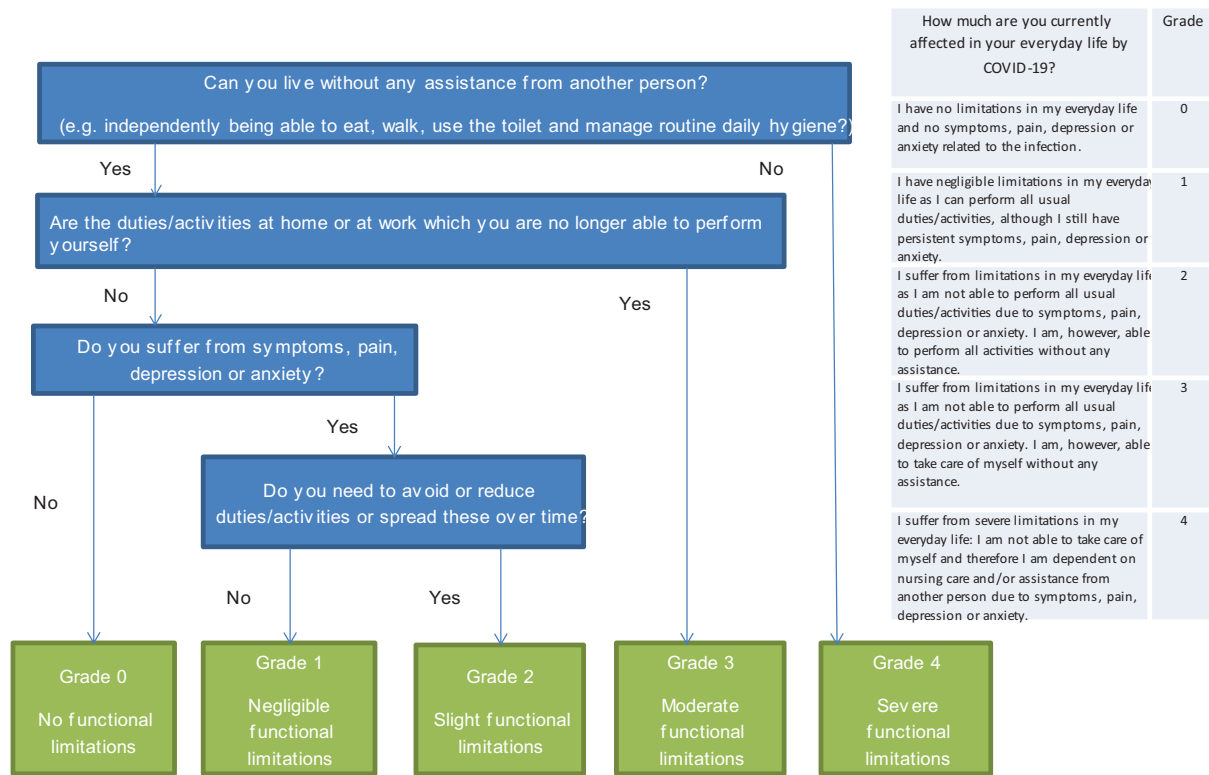


Figure 1. The Post-COVID-19 Functional Status (PCFS) Scale (Klok et al., 2020)

достоверной информации по ведению пациентов в восстановительном периоде, а именно, в первые 3 месяца с момента заболевания, создает определенные трудности в оценке динамики клинической картины и разработке лечебных и профилактических мер для врачей амбулаторного звена здравоохранения.

Загруженность первичного звена требует разработки рациональных подходов к ведению пациентов в пост-ковидный период, учитывая, что, по данным Всемирной организации здравоохранения на 27 декабря 2020 года в мире было зарегистрировано более 79,2 миллионов случаев заболеваний, из которых свыше 1,7 миллионов привели к смертельному исходу [32].

Klok F., et al. (2020) предложена шкала по оценке функционального состояния пациентов после перенесенной COVID-19 инфекции [33] (рис. 1).

Шкала может быть использована для оценки влияния симптомов на функциональную работоспособность человека, а также позволяет оценить динамику восстановительного периода после COVID-19. Шкала предназначена для использования на различных этапах пост-ковидного периода, что позволяет проводить оценку функционального статуса и динамику выздоровления пациента [33].

Основной задачей в начале пандемии являлось лечение и наблюдение пациентов в острый период болезни. В связи с тем, что большинство пациентов наблюдаются в амбулаторных условиях, в настоящее время существует потребность в алгоритмах ведения, поскольку многие пациенты имеют остаточные симптомы после перенесенной инфекции. Безусловно, наличие четких алгоритмов по ведению пациентов в пост-ковидном

периоде не только снизит нагрузку на амбулаторное звено, но и окажет влияние на снижение количества повторных госпитализаций, позволит избежать осложнений, связанных с COVID-19, а также повысит качество жизни.

Мнение авторов по принципам реабилитации и лечению пациентов, перенесших COVID-19

С нашей точки зрения планирование реабилитационных программ (восстановительного плана лечения) необходимо начинать в период госпитализации (или в острый период в случае амбулаторного лечения) с целью дальнейшего наблюдения за клиническим состоянием выздоравливающих пациентов и оптимизации их функционального восстановления. Преимуществом госпитального и амбулаторного этапов играет решающую роль в этом процессе. Реабилитация на амбулаторном этапе после перенесенного COVID-19 должна начинаться, по возможности, как можно раньше и включать следующие аспекты:

- восстановление/сохранение функционального статуса (направленное на регрессирование клинических симптомов и их последствий),
- контроль за течением хронических неинфекционных заболеваний (при их наличии),
- поддержание мобильности и сохранение ментального здоровья (особенно у лиц старшего возраста),
- вакцинопрофилактику острых инфекционных респираторных заболеваний.

При осмотре пациента на амбулаторном этапе после перенесенной коронавирусной инфекции необходимо оценить общее состояние, наличие респираторных симптомов и их выраженность, антропометрические и гемодинамические показатели, переносимость физической нагрузки (*возможно, с помощью теста 6-минутной ходьбы*), наличие вредных привычек, факторов риска, уровень приверженности ЗОЖ.

В зависимости от тяжести состояния необходимо решить вопрос о диспансерном наблюдении пациента в индивидуальном порядке. Следует учитывать невысокую готовность к выполнению рекомендаций врача и приверженности ЗОЖ (*несоблюдение принципов здорового питания, активного образа жизни, поведенческие факторы риска*) амбулаторных пациентов трудоспособного возраста вследствие формального отношения к профилактическим осмотрам и несвоевременности реагирования на данные обследования из-за недостатка времени и занятости на работе.

В восстановительном периоде важно рекомендовать физическую активность в любом виде в зависимости от индивидуальных особенностей человека — дыхательные упражнения, ходьба, ЛФК. Показаны аэробные нагрузки продолжительностью 20–30 минут минимум 3 раза в неделю на протяжении 8–12 недель, с учётом метеорологических условий, состояния пациента и его физических возможностей. Пациенты должны быть обучены контролю эффективности и безопасности физических нагрузок, знать «стоп-сигналы» [5]. Желательно обеспечить пациента листовкой/буклетом, содержащим рекомендации по ЗОЖ, особенностям питания, двигательной аэробной активности, дыхательной гимнастике и др. В комплекс мероприятий обязательно должно входить назначение фиксированной даты следующего контрольного визита к врачу или в центр здоровья. Исходя из того, что отдаленные последствия новой инфекции продолжают изучаться, перспективным направлением видится разработка частоты и показаний к консультациям специалистов (врача лечебной физкультуры, врача-реабилитолога, врача-диетолога, врача-физиотерапевта и др.) на амбулаторном этапе.

Заключение

Данные литературы и клинической практики свидетельствуют о разнообразии клинических проявлений в постковидном периоде как у лиц молодого, так и старшего возраста. Средний период сохранения симптомов длится в среднем до 2-3 месяцев, что следует учитывать врачам амбулаторного этапа при ведении пациентов.

Практически все авторы акцентируют внимание на необходимость детального наблюдения и изучения особенностей клинического состояния пациентов в пост-ковидный период. Зарубежные коллеги предлагают градацию данного периода по длительности симптомов, классифицируя его на пост-острый (подострый) и хронический. Учитывая тот факт, что до конца

не изучен патогенез заболевания, точная длительность и особенности пост-ковидного периода требуют дальнейшего изучения.

Крайне важно, чтобы оказание медицинской помощи этой уязвимой группе пациентов основывалось на междисциплинарном подходе и преемственности стационарного и амбулаторного этапов. Более того, такой подход предоставит возможность эффективно и систематически проводить терапевтические вмешательства для улучшения физического и психического здоровья большинства пациентов, выздоравливающих после COVID-19.

Вклад авторов:

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

Ларина В.Н. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7825-5597>): разработка концепции и дизайна, сбор, анализ и интерпретации данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации, ответственный за все аспекты работы

Рыжих А.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0673-5775>): сбор, анализ и интерпретации данных, подготовка рукописи, ответственный за все аспекты работы

Бикбаева Л.И. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6054-5924>): сбор данных, ответственный за все аспекты работы

Author Contribution:

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

Larina V.N. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7825-5597>): concept and design development, data collection, analysis and interpretation, critical intellectual content validation, final approval of the manuscript for publication, responsible for all aspects of the work

Ryzhikh A.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0673-5775>): collection, analysis and interpretation of data, preparation of a manuscript, responsible for all aspects of the work

Bikbaeva L.I. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6054-5924>): data collection, responsible for all aspects of the work

Список литературы / References:

1. Chen T., Wu D., Chen H., et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective. *BMJ*. 2020; 368: m1091. doi:10.1136/bmj.m1091.
2. Chen N., Zhou M., Dong X., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet*. 2020; 395 (10223):507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
3. Szymanek-Pasternak A., Sylwia Serafińska S., Kucharska M., et al. Severe course of COVID-19 in a middle-aged man without risk factors. 2020; 130(4). doi: 10.20452/pamw.15277.
4. Sheehy L.M. Considerations for Postacute Rehabilitation for Survivors of COVID-19. *JMIR Public Health Surveill*. 2020; 6(2): e19462. doi:10.2196/19462.
5. Малявин А.Г., Адашева Т.В., Бабак С.Л. и др. Медицинская реабилитация больных, перенесших COVID-19 инфекцию. Методические рекомендации. *Терапия*. 2020; 5 (приложение): 1–48. doi: 10.18565/therapy.2020.5suppl.1-48.

- Malyavin A.G., Adasheva T.V., Babak S.L. et al. Medical rehabilitation of COVID-19-survived patients. Methodological recommendations. *Therapy*. 2020; 5 (Suppl): 1–48. doi: 10.18565/therapy.2020.5suppl.1-48. [In Russian].
6. Временные методические рекомендации: медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (covid-19), Версия 2 (31.07.2020). [Электронный ресурс]. URL: https://xn--80aesfpebagmfb1c0a.xn--p1ai/ai/doc/461/attach/28052020_Preg_COVID-19_v1.pdf (дата обращения 10.12.2020) Interim guidelines: medical rehabilitation for new coronavirus infection (covid-19), Version 2 (31.07.2020). URL: https://xn--80aesfpebagmfb1c0a.xn--p1ai/ai/doc/461/attach/28052020_Preg_COVID-19_v1.pdf (date of the application: 10.12.2021) [In Russian].
 7. Самородская И.В., Ларина В.Н., Назимкин К.Е. и др. Организационные и клинические проблемы диагностики COVID-19 на амбулаторном этапе. *Врач*. 2020; 31 (5): 23–29. doi: 10.29296/25877305-2020-05-05. Samorodskaya I.V., Larina V.N., Nazimkin K.E., Larin V.G. Organizational and clinical problems of diagnostics of COVID-19 at the outpatient stage. *Doctor*. 2020; 31 (5): 23–29. doi: 10.29296/25877305-2020-05-05. [In Russian].
 8. Information about COVID-19 — World Health Organization. Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/classifications/classification-of-diseases/emergency-use-icd-codes-for-covid-19-disease-outbreak> (date of the application: 14.01.2021)
 9. Carlos del Rio, Lauren F. Collins, Preeti Malani,. Long-term Health Consequences of COVID-19. *JAMA*. 2020; 324 (17): 1723–1724. doi: 10.1001/jama.2020.19719.
 10. Greenhalgh Trisha, Knight Matthew, A'CourtChristine, et al. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*. 2020; 370: m3026.
 11. National Guidance for post-COVID syndrome assessment clinics, 2020. [Electronic resource]. URL: <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/publication/national-guidance-for-post-covid-syndrome-assessment-clinics/> (date of the application: 14.01.2021).
 12. Arnold D.T., Hamilton F.W., Milne A., et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax*. 2020; thoraxjnl-2020-216086. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-216086.
 13. Carfi A., Bernabei R., Landi F. et al. COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603–605. doi:10.1001/jama.2020. 12603.
 14. Elizabeth T. Cirulli, Kelly M. Schiabor Barrett, Stephen Riffle et al. Long-term COVID-19 symptoms in a large unselected population. *medRxiv*. 2020. doi: 10.07.20208702.
 15. Yiping Lu, Xuanxuan Li, Daoying Geng, et al. Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients — An MRI-based 3-month Follow-up Study', *EclinicalMedicine*, 2020;25:100484. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100484.
 16. Mandal S., Barnett J., Brill S.E., et al. «Long-COVID»: a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalization for COVID-19. 2020; thoraxjnl-2020-215818. doi:10.1136/ thoraxjnl-2020-215818.
 17. Miyazato, Y., Shinichiro Morioka, Shinya Tsuzuki et al. Prolonged and Late-Onset Symptoms of Coronavirus Disease. *Open Forum Infect Dis*. 2019; 7(11): ofaa507. doi: 10.1093/ofid/ofaa507.
 18. Paterson R.W., Ross W Paterson, Rachel L Brown et al. 'The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings', *Brain*. 2020; 143(10): 3104–20. doi: 10.1093/brain/awaa240.
 19. Shah A.S., Wong A.W., Hague C.J., et al. COVID-19 and what comes after? *Thorax*. 2021; 0: 1–2. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-216226. doi:10.1136/ thoraxjnl-2020-216308.
 20. Sollini M., Ciccirelli M., Cecconi M. et al. Vasculitis changes in COVID-19 survivors with persistent symptoms: an [18F]FDG-PET/CT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020 Oct 30: 1–7. doi: 10.1007/s00259-020-05084-3.
 21. Stavem K., Ghanima W., Olsen M.K., Gilboe H.M., Einvik G. *Thorax* 2020; 0: 1–3. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-216377
 22. Sudre Carole H., Benjamin Murray, Thomas Varsavsky et al. Attributes and predictors of Long-COVID: analysis of COVID cases and their symptoms collected by the Covid Symptoms Study App. *medRxiv*. 2020;10.19.20214494. doi: 10.1101/2020.10.19.20214494.
 23. Townsend, L., Adam H Dyer, Karen Jones, et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection', *PLoS One*. 2020; 15(11):e0240784. doi: 10.1371/journal.pone.0240784.
 24. Van den Borst B., Peters J.B., Brink M., et al. Comprehensive health assessment three months after recovery from acute COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa1750. doi:10.1093/cid/ciaa1750.
 25. Wong A.W., Aditi S. Shah, James C. Johnston, et al. Patient-reported outcome measures after COVID-19: a prospective cohort study', *Eur Respir J*. 2020; 56(5): 2003276. doi: 10.1183/13993003.03276-2020.
 26. Zhao Y.M., Yao-Min Shang, Wen-Bin Song et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery', *E Clinical Medicine*. 2020; 25: 100463. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100463.
 27. Tenforde M.W., Kim S.S., Lindsell C.J., et al. IVY Network Investigators; CDC COVID-19 Response Team; IVY Network Investigators. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network: United States, March–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69(30): 993–998. doi: 10.15585/mmwr.mm6930e1.
 28. British Society of Thoracic Radiologists COVID-19 CXR report proforma. 2020. URL: https://www.bsti.org.uk/media/resources/files/BSTI_COVID_CXR_Proforma_v.3-1.pdf (date of the application: 2 Aug 2020)
 29. Halpin, S.J., Mclvor C., Whyatt G., et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A crosssectional evaluation. *J Med Virol*. 2021; 93(2): 1013– 1022. doi: 10.1002/jmv.26368.
 30. Wootton D.G., Dickinson L., Pertinez H., et al. A longitudinal modelling study estimates acute symptoms of community acquired pneumonia recover to baseline by 10 days. *Eur Respir J*. 2017; 49(6): 1602170. doi: 10.1183/13993003.02170-2016.
 31. Wyrwich K.W., Yu H., Sato R., et al. Observational longitudinal study of symptom burden and time for recovery from community acquired pneumonia reported by older adults surveyed nationwide using the CAP Burden of Illness Questionnaire. *Patient Relat Outcome Meas*. 2015; 6(30): 215–223. doi: 10.2147/PROM.S857792015.
 32. WHO: Weekly epidemiological update. 29 December 2020. URL: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---29-december-2020> (date of the application: 15.01.2021).
 33. Klok F.A., Boon G.J. A.M., Barco S., et al. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. *Eur Respir J*. 2020; 56(1): 2001494. doi: 10.1183/13993003.01494-2020.

Е.С. Фомина*¹, В.С. Никифоров²¹ — СПб ГБУЗ «Николаевская больница», Петергоф, Россия² — ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

АРТЕРИАЛЬНАЯ ЖЕСТКОСТЬ И СОСУДИСТОЕ СТАРЕНИЕ: ПОСЛЕДСТВИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

E.S. Fomina*¹, V.S. Nikiforov²¹ — Nicholas hospital, 198510, Peterhof, Russia² — North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Arterial Stiffness and Vascular Aging: Effects of Hypertension

Резюме

В настоящем обзоре освещены вопросы взаимосвязи возраста и артериальной гипертензии, наблюдаемой в процессе старения организма. Проанализированы основные структурно-функциональные изменения, лежащие в основе повышения сосудистой жесткости. Отмечено сходство сосудистых изменений при старении и при артериальной гипертензии. Рассмотрено негативное влияние повышенного центрального артериального давления на органы-мишени. Уделено внимание анализу артериальной жесткости, как маркеру сосудистого старения. Отдельно освещены показатели каротидно-фemorальной скорости распространения пульсовой волны, сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI), лодыжечно-плечевого индекса, пальце-плечевого индекса и индекса аугментации. Рассмотрена прогностическая и клиническая ценность параметров сосудистой ригидности. Также отмечена независимая диагностическая и прогностическая ценность показателя сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, старение, скорость пульсовой волны, центральное аортальное давление, индекс аугментации, эластичность артерий, артериальная жесткость, сосудистая жесткость

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 15.02.2021 г.

Принята к публикации 08.04.2021 г.

Для цитирования: Фомина Е.С., Никифоров В.С. АРТЕРИАЛЬНАЯ ЖЕСТКОСТЬ И СОСУДИСТОЕ СТАРЕНИЕ: ПОСЛЕДСТВИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(3): 196-202. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-3-196-202

Abstract

This review highlights the relationship of age and arterial hypertension observed in the aging process. The main structural and functional changes underlying the increase in vascular stiffness are analyzed. The similarity of vascular changes in aging and arterial hypertension was noted. The negative effect of increased central blood pressure on target organs is considered. Attention is paid to the analysis of arterial stiffness as a marker of vascular aging. The parameters of the carotid-femoral pulse wave propagation velocity, the cardio-ankle vascular index (CAVI), the ankle-brachial index, the finger-brachial index, and the augmentation index were examined separately. The prognostic and clinical value of the parameters of vascular stiffness is considered. In particular, the clinical guidelines for arterial hypertension report the need to use arterial stiffness indicators to improve the accuracy of cardiovascular risk stratification, especially in medium-risk patients. Measurement of vascular stiffness and central aortic pressure should be recommended as one of the methods for stratifying cardiovascular risk in patients with intermediate SCORE risk, as well as in those whose target organ damage was not detected by routine methods. The article also notes the independent diagnostic and prognostic value of the CAVI.

Key words: arterial hypertension, aging, pulse wave, central aortic pressure, augmentation index, arterial elasticity, aortic rigidity, vascular stiffness

*Контакты: Елена Святославовна Фомина, e-mail: el.fomina@bk.ru

*Contacts: Elena S. Fomina, e-mail: el.fomina@bk.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1747-108X>

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 15.02.2021

Accepted for publication on 08.04.2021

For citation: Fomina E.S., Nikiforov V.S. Arterial Stiffness and Vascular Aging: Effects of Hypertension. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(3): 196-202. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-3-196-202

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, AI — индекс аугментации, ЛЖ — левый желудочек, CAVI — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, САД — систолическое АД, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны

Введение

В настоящее время наблюдается увеличение числа населения пожилого и старческого возраста [1]. Ведущей патологией, способствующей риску сердечно-сосудистых осложнений и смертности, в данной возрастной группе, является артериальная гипертензия (АГ) [2].

Важное практическое значение имеет взаимосвязь возраста и АГ, наблюдаемая в процессе старения организма [3]. Этому сопутствует ряд изменений сосудистой системы, в частности, дисфункция эндотелия, увеличение жесткости сосудов, ремоделирование сосудистой стенки и воспаление, которые определяют так называемый «сосудистый фенотип» АГ [4]. В случаях, когда подобные изменения сосудов выявляются у лиц молодого возраста с артериальной гипертензией, предполагается формирование «преждевременного» или «раннего» сосудистого старения [5].

Структурные и функциональные изменения сосудов при старении

Физиологические изменения сосудистой стенки динамичны и происходят на протяжении всей жизни [6, 7]. Субклиническое утолщение комплекса интима-медиа связано со старением и также является предиктором будущих сердечно-сосудистых событий [8].

Физиологический процесс старения затрагивает сосуды эластического типа в большей степени, чем мышечного, причем они развиваются независимо от прогрессирования атеросклероза [9]. В процессе ремоделирования артерий основные изменения затрагивают интиму и среднюю оболочку [10]. Наряду с морфологической перестройкой, обусловленной наличием атеросклероза, в медиальном слое артерий наблюдается возрастная инволюция структурных белков — эластина, фибулина, коллагена и, как следствие этого, истончение, расщепление, фрагментация эластических волокон [7]. Их дегенерация связана с увеличением коллагена, снижением эластина и отложением кальция [11]. Кальцификация сосудистой меди является признаком сосудистого старения. Эндотелиальные клетки интимы меняют свой размер и форму, их функция прогрессивно ухудшается [12]. Отмечается утолщение

субэндотелиального слоя, отделение эндотелиальных клеток от гладкомышечных, увеличение количества соединительной ткани [13]. В конечном итоге развиваются функциональные изменения в виде эндотелиальной дисфункции [12]. В частности, уменьшается эндотелий-зависимая вазодилатация, поскольку снижается выработка эндотелиальными клетками биологически активных веществ, таких как эндотелин-1 и оксид азота (NO), которые оказывают сосудорасширяющий эффект [14]. Известно, что оксид азота также оказывает антиатеросклеротическое действие [15]. В условиях потери эластичности сосудов снижается выброс и биодоступность оксида азота, что является пусковым механизмом формирования атеросклеротической бляшки и может привести к дальнейшему увеличению жесткости артерий [16].

Аналогия сосудистых изменений при гипертонической болезни и при старении

Многие механизмы, связанные с сосудистыми изменениями при старении, также активируются при гипертензии, приводя к нарушению реологических свойств крови, эндотелиальной дисфункции, сосудистому воспалению, ремоделированию и повышению артериальной жесткости [7, 17]. У лиц с факторами риска, из-за генетических, экологических или внутриутробных детерминант фетального программирования, ускоряются процессы, лежащие в основе сосудистых изменений, ведущих к раннему сосудистому старению, которое предрасполагает к сердечно-сосудистым заболеваниям [18]. Многочисленные факторы риска, такие как курение, гиперхолестеринемия, гипертония, сахарный диабет 2-го типа усиливают процессы артериального старения, отчасти из-за повышенного окислительного стресса, активации провоспалительных механизмов и изменения регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [19]. Ассоциация, главным образом с сахарным диабетом, значительно увеличивает риск микро- и макрососудистых осложнений, а также сердечно-сосудистую заболеваемость [20]. Как и при старении, при артериальной гипертензии происходит уменьшение эндотелий-зависимой вазодилатации, снижение биодоступности NO, расщепление

НО-синтетазы, увеличение оксидативного стресса, развитие эндотелиальной дисфункции [21]. В крупных артериях эти молекулярные и клеточные процессы проявляются как увеличенная артериальная жесткость, которая определяет повышенное центральное кровяное давление, приводя к изолированной систолической гипертензии, распространенной в пожилом возрасте [22]. Однако, точные механизмы, вызывающие эти клеточные и сосудистые события, остаются не до конца ясными, и разделить «возрастное влияние» от «влияния кровяного давления» довольно трудно. Предполагается, что сосудистые свойства зависят от эффекта нескольких взаимозависимых факторов, которые меняются по мере старения организма на протяжении всей жизни [23].

Артериальная ригидность в рамках сердечно-сосудистого континуума

Связанные со структурными и функциональными нарушениями механические изменения, характеризуются снижением податливости, эластичности/растяжимости и увеличением жесткости сосудистой стенки [24]. Сужение просвета артерии ввиду разрушения эластических волокон в средней оболочке и коллагенозного ремоделирования, приводит к повышению пульсового давления в аорте и увеличению скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) [24, 25]. Увеличение ригидности аорты вызывает изменения функционирования сердечно-сосудистой системы в целом. Так, менее растяжимая аорта не может эффективно демпфировать объем крови, который выбрасывается в систолу левым желудочком, что приводит к повышению центрального систолического артериального давления (САД), увеличивая постнагрузку на левый желудочек (ЛЖ) и способствуя развитию его гипертрофии [26]. Поскольку эффективность сердечного выброса определяется глобальной сократительной функцией ЛЖ, эластичностью магистральных артерий, общим периферическим сопротивлением, именно центральное, а не периферическое АД, определяет уровень постнагрузки на стенки ЛЖ во время систолы [27]. Высокое САД в аорте для данного ударного объема, требует больших затрат энергии в систолу ЛЖ, уменьшая, в конечном итоге, эффективность сердечного выброса [28]. Снижение коронарного кровотока на фоне увеличения центрального пульсового АД в сосудах с повышенной жесткостью может патогенетически определять диастолическую дисфункцию ЛЖ у пациентов с АГ, в конечном счете, приводя к развитию сердечной недостаточности [29]. Данная гипотеза подтверждается тем, что факторами риска развития сердечной недостаточности являются АГ, атеросклероз, возраст, которые также связаны с увеличенной жесткостью артерий и центральным АД. Раннее выявление сердечной недостаточности без снижения фракции выброса представляет актуальную проблему, для решения которой активно используются методы функциональной

диагностики [30, 31]. Поэтому анализ эластических свойств сосудов с точки зрения комплексной оценки воздействия факторов сердечно-сосудистого риска на прогноз может быть перспективным.

Оценка жесткости сосудов

В качестве маркера сосудистого старения предложен анализ артериальной жесткости. Поскольку инвазивная оценка упругости артериальной стенки при катетеризации сосудов довольно трудоемка и экономически не выгодна для скрининговых исследований, в настоящее время активно используются неинвазивные методы, в частности объемная сфигмометрия, доплерография, магнитно-резонансной томография (МРТ). Одним из основных способов оценки артериальной жесткости, рассматривается определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) с помощью сфигмографии [32]. Величина каротидно-фemorальной СРПВ более 10 м/с может свидетельствовать о повышенном риске неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [33]. Современные устройства используют в своей работе различные датчики для определения СРПВ. Так, в системе Complior System (Colson, Les Lilas, Франция) используется механодатчик, в методах на основе аппланационной тонометрии (например, «традиционное» устройство SphygmoCor, AtCor Medical, West Ryde, NSW, Australia) используется пьезоэлектрический «тонометр» Millar. Осциллометрический метод лежит в основе работы таких аппаратов, как VP1000, Omron Healthcare (Киото, Япония), VaSera — N1000 (Fukuda Denshi, Япония) (Рис. 1).

Приборы объемной сфигмометрии VaSera — N1000 (1500) дают возможность зарегистрировать СРПВ на плечелодыжечном сегменте, на основании чего автоматически рассчитываются сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI), лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), пальце-плечевой индекс (ППИ) и индекс аугментации (AI) [34] (Рис. 2, 3).

Следует отметить, что показатель CAVI, являясь производным от сердечно-лодыжечной СРПВ, может рассматриваться в качестве параметра «истинной артериальной жесткости», менее зависимого от внутрисосудистого АД [35]. В таблице 1 представлены пороговые значения CAVI в различных возрастных группах российской популяции [34].

Помимо оценки артериальной жесткости на основании СРПВ, важное значение для характеристики состояния сердечно-сосудистой системы может иметь анализ пульсового давления в аорте и индекса аугментации (AI), поскольку они характеризуют эластичность, влияющую на формирование отраженных сосудистых волн [31, 36].

Для определения локальной сосудистой жесткости с помощью визуализирующих методов анализируют диаметр поверхностных и глубоких артерий в систолу и диастолу. Примером оценки локальной жесткости аорты могут служить методики МРТ и ультразвукового эхо-трекинга [25, 32].

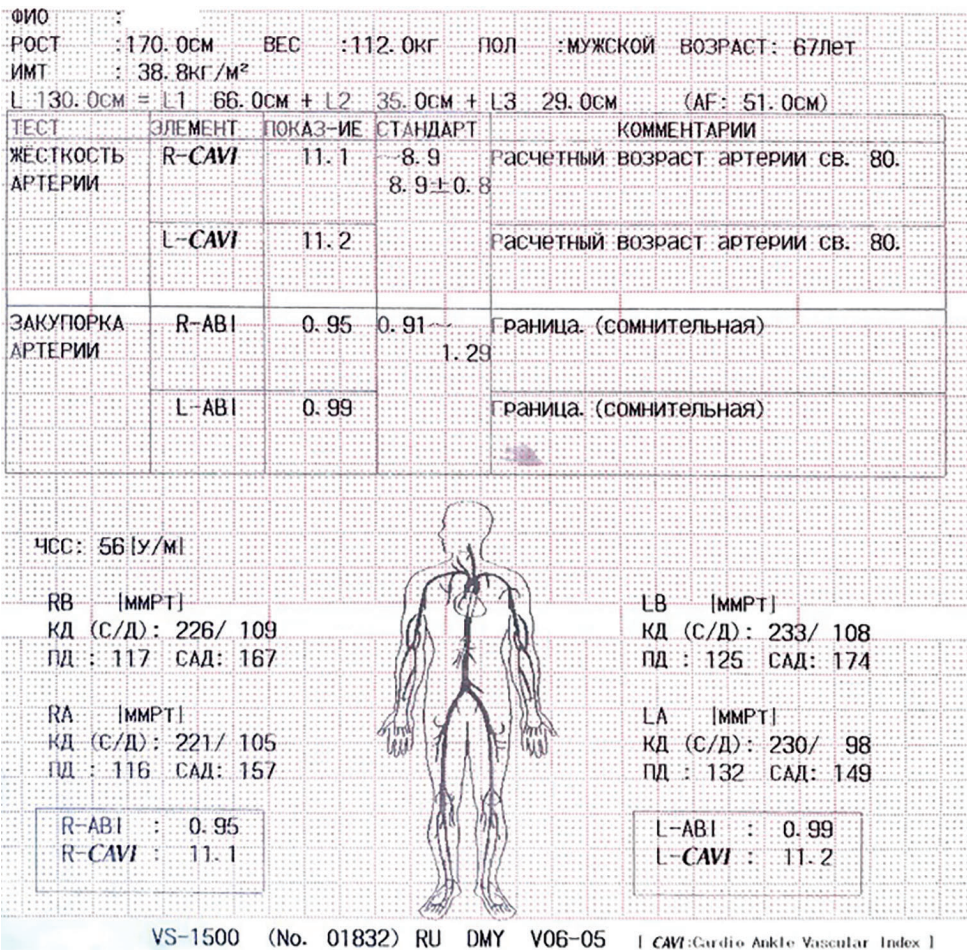


Рисунок 1. Протокол оценки CAVI. На рисунке представлены (сверху вниз) графики ЭКГ, фонокардиограммы, плетизмограммы с правой и левой верхних и нижних конечностей

Figure 1. CAVI evaluation Protocol. The figure shows (from top to bottom) ECG curves, phonocardiograms, plethysmograms from the right and left upper and lower extremities

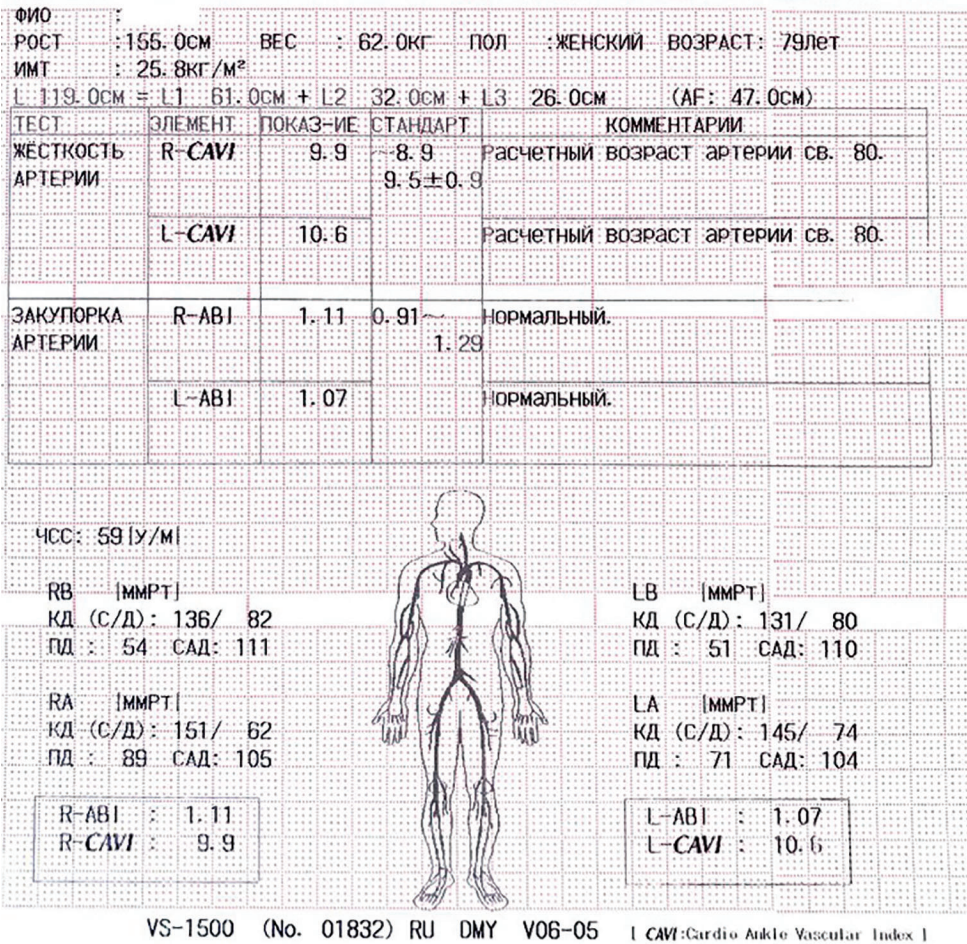


Рисунок 2. Протокол оценки CAVI, продолжение. В таблице представлены показатели сердечно-лодыжечного-сосудистого индекса (CAVI) справа и слева —верху и лодыжечно-плечевого индекса (ABI) справа и слева —внизу, измеренные у женщины 79 лет. Показатели, представленные в таблице, соответствуют возрастной норме

Figure 2. CAVI evaluation Protocol, continued. The table shows the indicators of the cardio-ankle-vascular index (CAVI) on the right and left-top and the ankle-shoulder index (ABI) on the right and left-bottom, measured in a 79-year-old woman. The indicators presented in the table correspond to the age norm

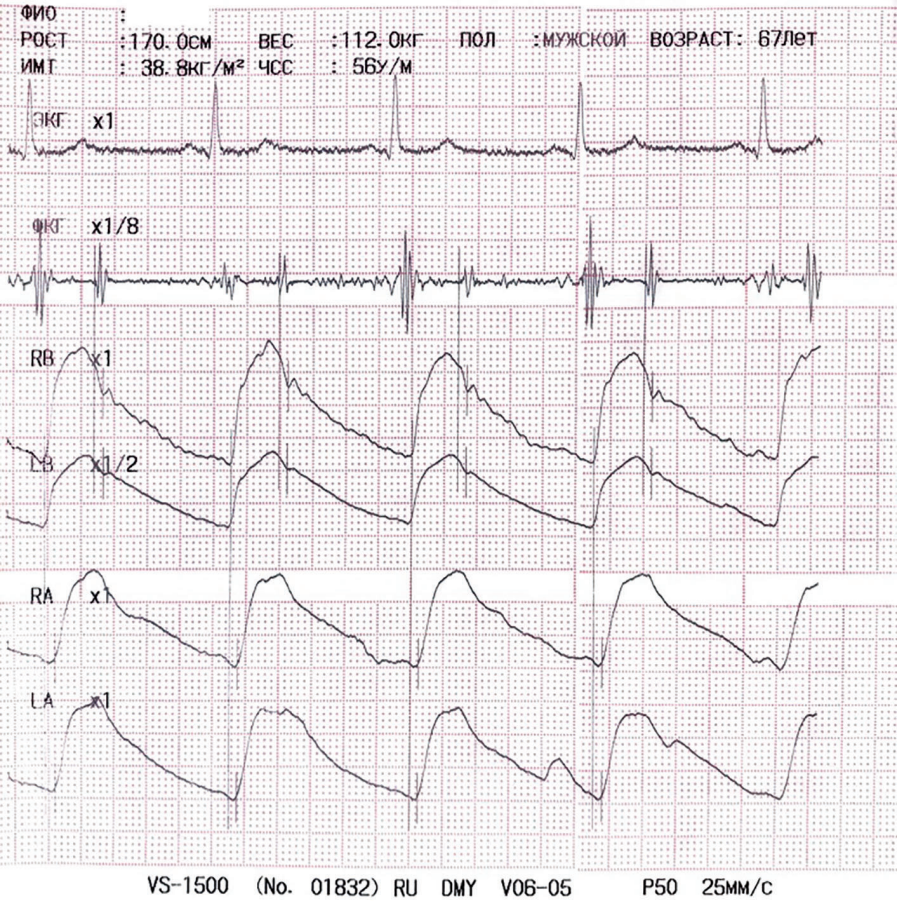


Рисунок 3. Протокол оценки CAVI, продолжение. В таблице представлены показатели сердечно-лодыжечного-сосудистого индекса (CAVI) справа и слева — сверху и лодыжечно-плечевого индекса (ABI) справа и слева — внизу, измеренные у мужчины 67 лет. Показатели (CAVI, ABI), представленные в таблице выше возрастной нормы (верхняя граница нормы для CAVI -10, для ABI — 0,9)

Figure 3. CAVI evaluation Protocol, continued. The table shows the indicators of the cardiovascular-ankle-vascular index (CAVI) on the right and left-top and the ankle-shoulder index (ABI) on the right and left-bottom, measured in a 67-year-old man. Indicators (CAVI, ABI) presented in the table above the age norm (the upper limit of the norm for CAVI is 10, for ABI-0.9)

Таблица 1. Показатели CAVI в зависимости от возраста по данным исследований в российской популяции (M±SD) [34]

Table 1. CAVI indicators depending on age according to research data in the Russian population (M±SD) [34]

Возраст/ Age	<20 лет / years	21-30 лет / years	31-40 лет / years	41-50 лет / years	51-60 лет / years	61-70 лет / years	>70 лет / years
Показатель/ Indicator	6,7±0,76	7,2±0,61	7,4±0,63	7,55±0,7	8,0±0,67	8,5±0,64	9,8±1,51
CAVI							

Прогностические аспекты применения параметров ригидности артерий

Оценка эластичности артерий важна с клинической точки зрения, поскольку коррелирует с патогенезом большого спектра сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, в частности, таких как АГ, острое нарушение мозгового кровообращения, сосудистые когнитивные нарушения [34, 37-39]. Улучшение знаний и раннее выявление процесса старения сосудов может способствовать улучшению профилактики сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. Известно, что сердечно-сосудистые заболевания могут длительное время протекать бессимптомно, поскольку в основе полиорганных поражений лежит субклиническое снижение эластичности и повышение артериальной жесткости магистральных артерий [39]. Поэтому пациенты с субклиническими повреждениями

находятся в группе более высокого риска развития манифестного заболевания, в сравнении с пациентами, имеющими традиционные факторы риска [39]. В Европейских (2018) и Российских (2020) клинических рекомендациях по АГ сообщается о возможности использования показателей артериальной жесткости с целью повышения точности стратификации сердечно-сосудистого риска, особенно у пациентов умеренного риска [40, 41]. В качестве одного из методов стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов с промежуточным риском по шкале SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), а также, если поражения органов-мишеней не были выявлены рутинными методами, необходимо рекомендовать измерение показателей сосудистой жесткости и центрального аортального давления [27, 28]. Имеются данные о том, что именно центральное АД является более надежным, чем АД на плечевой артерии, прогностическим фактором смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и всех причин [29].

Результаты ряда исследований свидетельствуют о независимой диагностической и прогностической ценности показателя CAVI [41, 42]. По мнению некоторых экспертов, применение CAVI может быть полезным для скрининга, динамического наблюдения и оценки эффекта проводимой терапии [34].

Заключение

В основе перестройки сосудов в процессе старения организма человека лежат патогенетические механизмы, играющие важную роль в развитии артериальной гипертензии. Измерение показателей жесткости магистральных артерий представляет большой интерес для развития неинвазивных методов анализа в патофизиологии, фармакологии и терапии, что важно как для оценки сердечно-сосудистого риска, так и для определения прогноза течения уже имеющегося сердечно-сосудистого, либо цереброваскулярного заболевания.

Вклад авторов:

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

Фомина Е.С. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1747-108X>): разработка концепции статьи, сбор и анализ литературных данных, написание рукописи, утверждение итогового варианта текста рукописи
Никифоров В.С. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7862-0937>): проверка критически важного интеллектуального содержания, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста 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

E.S. Fomina (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1747-108X>): development of the concept of the article, collection and analysis of literary data, writing of the manuscript, approval of the final version of the text of the manuscript

V.S. Nikiforov (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7862-0937>): verification of critical intellectual content, editing of the text, approval of the final version of the text of the manuscript

Список литературы / References:

- Орлова Я.А., Ткачева О.Н., Арутюнов Г.П. и др. Особенности диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого возраста. Мнение экспертов Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Евразийской ассоциации терапевтов. Кардиология. 2018; 58(12): 42-72. doi: 10.18087/cardio.2560.
- Orlova Ya.A., Tkacheva O.N., Arutyunov G.P. et al. Features of diagnostics and treatment of chronic heart failure in elderly and senile patients. Expert opinion of the Society of Experts in Heart Failure, Russian Association of Gerontologists, and Euroasian Association of Therapists. Kardiologiya. 2018; 58(12): 42-72. doi: 10.18087/cardio.2560 [in Russian].
- Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Котовская Ю.В. и др. Лечение артериальной гипертензии у пациентов 80 лет и старше

- и пациентов со старческой астенией. Согласованное мнение экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Геронтологического общества при Российской академии наук, Российского медицинского общества по артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16(1): 8-21. doi: 10.15829/1728-8800-2017-1-8-21.
- Tkacheva O.N., Runixina N.K., Kotovskaya Yu.V. et al. Arterial hypertension management in patients aged older than 80 years and patients with the senile asthenia. A position agreement of the experts of Russian association of gerontologists and geriatricians, Gerontological society of Russian Academy of Sciences, Russian medical society for arterial hypertension. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017; 16(1): 8-21. doi: 10.15829/1728-8800-2017-1-8-21 [in Russian].
- Wang M., Monticone R.E., Lakatta E.G. Arterial aging: a journey into subclinical arterial disease. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2010; 19(2): 201-207. doi: 10.1097/MNH.0b013e3283361c0b.
- Barja G. Updating the mitochondrial free radical theory of aging: an integrated view, key aspects, and confounding concepts. Antioxid Redox Signal. 2013; 19(12): 1420-1445. doi: 10.1089/ars.2012.5148.
- Kotsis V., Stabouli S., Karafillis I., et al. Early vascular aging and the role of central blood pressure. J Hypertens. 2011; 29(10): 1847-1853. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834a4d9f.
- Collins J.A., Munoz J.V., Patel T.R. et al. The anatomy of the aging aorta. Clin Anat. 2014; 27(3): 463-466. doi: 10.1002/ca.22384.
- Ungvari Z., Tarantini S., Donato A.J., et al. Mechanisms of Vascular Aging. Circ Res. 2018; 123(7): 849-867. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311378.
- Lakatta E.G. The reality of aging viewed from the arterial wall. Artery Res. 2013; 7(2): 73-80. doi: 10.1016/j.artres.2013.01.003.
- Chen M.A., Kawakubo M., Colletti P.M., et al. Effect of age on aortic atherosclerosis. J Geriatr Cardiol. 2013; 10(2): 135-40. doi: 10.3969/j.issn.1671-5411.2013.02.005.
- Komutrattananont P., Mahakkanukrauh P., Das S. Morphology of the human aorta and age-related changes: anatomical facts. Anat Cell Biol. 2019; 52(2): 109-114. doi: 10.5115/acb.2019.52.2.109.
- Jiang L., Zhang J., Monticone R.E., et al. Calpain-1 regulation of matrix metalloproteinase 2 activity in vascular smooth muscle cells facilitates age-associated aortic wall calcification and fibrosis. Hypertension. 2012; 60(5): 1192-1199. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.196840.
- Donato A.J., Morgan R.G., Walker A.E., et al. Cellular and molecular biology of aging endothelial cells. J Mol Cell Cardiol. 2015; 89(Pt B): 122-35. doi: 10.1016/j.jmcc.2015.01.021.
- Xu X., Wang B., Ren C., et al. Age-related Impairment of Vascular Structure and Functions. Aging Dis. 2017; 8(5): 590-610. doi: 10.14336/AD.2017.0430.
- Cyr A.R., Huckaby L.V., Shiva S.S. et al. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. Crit Care Clin. 2020; 36(2): 307-321. doi: 10.1016/j.ccc.2019.12.009.
- Theodorou K., Boon R.A. Endothelial Cell Metabolism in Atherosclerosis. Front Cell Dev Biol. 2018; 6: 82. doi: 10.3389/fcell.2018.00082.
- Eelen G., de Zeeuw P., Simons M. et al. Endothelial cell metabolism in normal and diseased vasculature. Circ Res. 2015; 116(7): 1231-44. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.302855.
- Никифоров В.С. Вязкость крови как мишень терапевтического воздействия при сердечно-сосудистой патологии. Фарматека. 2015; 13(306): 59-63.

- Nikiforov V.S. Blood viscosity as a target of therapeutic effect in cardiovascular pathology. *Farmateka*. 2015; 13(306): 59-63. [in Russian]
18. Man A.W.C, Li H., Xia N. Impact of Lifestyles (Diet and Exercise) on Vascular Health: Oxidative Stress and Endothelial Function. *Oxid Med Cell Longev*. 2020; 2020:1496462. doi:10.1155/2020/1496462.
 19. Vlachopoulos C., Alexopoulos N., Stefanadis C. Aortic stiffness: prime time for integration into clinical practice? *Hellenic J Cardiol*. 2010; 51 (5): 385-390.
 20. Takeda Y., Matoba K., Sekiguchi K., et al. Endothelial dysfunction in diabetes. *Biomedicines*. 2020; 8(7): 182. doi:10.3390/biomedicines8070182.
 21. Daiber A., Chlopicki S. Revisiting pharmacology of oxidative stress and endothelial dysfunction in cardiovascular disease: Evidence for redox-based therapies. *Free Radic Biol Med*. 2020; 157:15-37. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.026
 22. Mitchell G.F., Conlin P.R., Dunlap M.E., et al. Aortic diameter, wall stiffness, and wave reflection in systolic hypertension. *Hypertension*. 2008; 51(1): 105-11. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.099721.
 23. AlGhatrif M., Lakatta E.G. The conundrum of arterial stiffness, elevated blood pressure, and aging. *Curr Hypertens Rep*. 2015; 17(2): 1-9. doi: 10.1007/s11906-014-0523-z.
 24. Janić M., Lunder M., Sabovič M. Arterial stiffness and cardiovascular therapy. *Biomed Res Int*. 2014; 2014:621437. doi:10.1155/2014/621437.
 25. Laurent S., Boutouyrie P. Arterial Stiffness and Hypertension in the Elderly. *Front Cardiovasc Med*. 2020; 7: 544302. doi: 10.3389/fcvm.2020.544302.
 26. Roman M.J., Okin P.M., Kizer J.R., et al. Relations of central and brachial blood pressure to left ventricular hypertrophy and geometry: the Strong Heart Study. *J Hypertens*. 2010; 28 (2): 384-388. doi: 10.1097/HJH.0b013e328333d228.
 27. Battistoni A., Michielon A., Marino G., et al. Vascular aging and central aortic blood pressure: from pathophysiology to treatment. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020; 27(4): 299-308. doi:10.1007/s40292-020-00395-w.
 28. McEniery C.M., Cockcroft J.R., Roman M.J., et al. Central blood pressure: current evidence and clinical importance. *Eur Heart J*. 2014; 35(26): 1719-25. doi:10.1093/eurheartj/ehu565.
 29. Roman M.J., Devereux R.B., Kizer J.R., et al. High central pulse pressure is independently associated with adverse cardiovascular outcome the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54 (18): 1730-1734. doi: 10.1016/j.jacc.2009.05.070.
 30. Никифоров В.С., Марсальская О.А., Новиков В.И. Эхокардиографическая оценка деформации миокарда в клинической практике. СПб, КультИнформПресс. 2015; 28 с.
Nikiforov V.S., Marsalskaya O.A., Novikov V.I. Echocardiographic assessment of myocardial deformity in clinical practice. SPb, KultInformPress. 2015; 28 p. [in Russian]
 31. Marwick T.H., Gillebert T.C., Aurigemma G., et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE) *European Heart Journal — Cardiovascular Imaging*. 2015; 16: 577–605. doi:10.1093/ehjci/jev076
 32. Townsend R.R., Wilkinson I.B., Schiffrin E.L., et al.; American Heart Association Council on Hypertension. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness. A Scientific Statement from the American Heart Association. *J Hypertension*. 2015; 66(3): 698-722. doi: 10.1161/HYP.0000000000000033.
 33. Van Bortel L.M., Laurent S., Boutouyrie P., et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012; 30: 445-448. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0.
 34. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016; 15(2): 4-19. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-4-19>.
Vasyuk Yu.A., Ivanova S.V., Shkolnik E.L. et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016; 15(2): 4-19. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-4-19> [in Russian].
 35. Iбата J., Sasaki H., Kakimoto T., et al. Cardio-ankle vascular index measures arterial wall stiffness independent of blood pressure. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008; 80(2): 265-270. doi: 10.1016/j.diabres.2007.12.016.
 36. Олейников В.Э., Матросова И.Б., Гусаковская Л.И., и др. Роль определения аортального давления и ригидности аорты у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Терапевтический архив. 2014; 86(4): 91-95.
Olejnikov V.E., Matrosova I.B., Gusakovskaya L.I., et al. Role of the determination of aortic pressure and rigidity aortic in patients with cardiovascular diseases. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014; 86(4): 91-95. [in Russian]
 37. Safar M.E. Arterial stiffness as a risk factor for clinical hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2018; 15(2): 97-105. doi:10.1038/nrcardio.2017.155.
 38. Kalaria R.N., Akinyemi R., Ihara M. Does vascular pathology contribute to Alzheimer changes? *J Neurol Sci*. 2012; 322(1-2): 141-147. doi: 10.1016/j.jns.2012.07.032.
 39. Tomiyama H., Matsumoto C., Shiina K., et al. Brachial-ankle PWV: current status and future directions as a useful marker in the management of cardiovascular disease and/or cardiovascular risk factors. *J Atheroscler Thromb*. 2016; 23(2): 128-46. doi:10.5551/jat.32979.
 40. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Blood Press*. 2018; 27(6): 314-340. doi: 10.1080/08037051.2018.1527177.
 41. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(3): 3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786
Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(3): 3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [in Russian]
 42. Saiki A., Sato Y., Watanabe R., et al. The role of a novel arterial stiffness parameter, cardio-ankle vascular index (CAVI), as a surrogate marker for cardiovascular diseases. *J Atheroscler Thromb*. 2016; 23(2): 155-68. doi:10.5551/jat.32797.
 43. Namba T., Masaki N., Takase B., et al. Arterial stiffness assessed by cardio-ankle vascular index. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(15): 3664. doi:10.3390/ijms20153664.

Е.В. Шелеско, О.И. Шарипов, Н.А. Черникова*,
О.Н. Ершова, П.Л. Калинин, Д.Н. Зинкевич

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии
им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия

АСПИРАЦИОННЫЙ ПНЕВМОНИТ ПРИ НАЗАЛЬНОЙ ЛИКВОРЕЕ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

E.V. Shelesko, O.I. Sharipov, N.A. Chernikova*,
O.N. Ershova, P.L. Kalinin, D.N. Zinkevich

Federal State Autonomous Institution «N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center
for Neurosurgery» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

Aspiration Pneumonitis with Nasal Liquorrhea. Literature Review

Резюме

Повреждение мозговых оболочек в сочетании с наличием дефекта костных структур основания черепа и формированием сообщения с полостью носа или околоносовыми пазухами являются необходимыми условиями назальной ликвореи. Существует целый ряд осложнений назальной ликвореи различного происхождения: инфекционные (менингит, абсцесс мозга), пневмоцефалия, аспирационный пневмонит и гастрит. Проведен обзор литературы, относящейся к аспирационному пневмониту при назальной ликворее. Было отобрано 4 статьи с описанием 9 случаев. Проведен анализ демографических показателей пациентов, клинических данных, особенностей лечения. Исходя из анализа литературы, аспирационный пневмонит является редким осложнением назальной ликвореи. Для проведения дифференциальной диагностики с другими видами пневмонита необходимо опираться на дополнительные клинические данные, такие как односторонние выделения прозрачной жидкости из носа при наклоне головы, ухудшение состояния и усиление симптомов в горизонтальном положении, отсутствие синдрома системного воспалительного ответа, неэффективность антибактериальной терапии, рецидивирующий характер течения. Антибактериальная терапия не приводит к излечению пациента от пневмонита. Для лечения этой патологии необходимо прежде всего устранить причину аспирации — выполнить пластику дефекта основания черепа при отсутствии противопоказаний со стороны анестезиологического пособия.

Ключевые слова: аспирационный пневмонит, назальная ликворея, дефект основания черепа, хирургия основания черепа

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 31.01.2021 г.

Принята к публикации 18.05.2021 г.

Для цитирования: Шелеско Е.В., Шарипов О.И., Черникова Н.А. и др. АСПИРАЦИОННЫЙ ПНЕВМОНИТ ПРИ НАЗАЛЬНОЙ ЛИКВОРЕЕ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(3): 203-208. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-3-203-208

Abstract

Damage to the meninges in combination with the presence of a defect in the bone structures of the base of the skull and the formation of communication with the nasal cavity or paranasal sinuses are necessary conditions for nasal liquorrhea. There are a number of complications of nasal liquorrhea of various origins: infectious (meningitis, brain abscess), pneumocephalus, aspiration pneumonitis and gastritis. A review of the literature related to aspiration pneumonitis in nasal liquorrhea has been carried out. 4 articles were selected with descriptions of 9 cases. The analysis of demographic indicators of patients, clinical data, treatment characteristics was carried out. Based on the analysis of the literature, aspiration pneumonitis is a rare complication of nasal liquorrhea. For differential diagnosis with other types of pneumonitis, it is necessary to

*Контакты: Надежда Алексеевна Черникова, e-mail: Chernikhope@gmail.com

*Contacts: Vera N. Larina, e-mail: Chernikhope@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4895-233X>

rely on additional clinical data, such as unilateral discharge of clear fluid from the nose when tilting the head, worsening of the condition and intensification of symptoms in a horizontal position, absence of systemic inflammatory response syndrome, ineffectiveness of antibiotic therapy, recurrent the nature of the flow. Antibiotic therapy does not cure the patient from pneumonitis. For the treatment of this pathology, it is first of all necessary to eliminate the cause of aspiration — to perform plastic surgery of the skull base defect in the absence of contraindications from the side of anesthetic aid.

Key words: *aspiration pneumonitis, nasal liquorrhea, skull base defect, skull base surgery*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 31.01.2021

Accepted for publication on 18.05.2021

For citation: Shelesko E.V., Sharipov O.I., Chernikova N.A. et al. Aspiration Pneumonitis with Nasal Liquorrhea. Literature Review. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(3): 203-208. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-3-203-208

ИМТ — индекс массы тела, КТ — компьютерная томография, СРАР- Constant Positive Airway Pressure

Введение

Повреждение мозговых оболочек в сочетании с наличием дефекта костных структур основания черепа и формированием сообщения с полостью носа или околоносовыми пазухами являются необходимыми условиями назальной ликвореи [1]. К наиболее частым причинам данного заболевания относят черепно-мозговые травмы (травматическая ликворея), эндоскопические и нейрохирургические вмешательства (ятрогенная ликворея). Кроме того, ликворея может иметь идиопатическое происхождение (спонтанная ликворея), зачастую связанная с повышенным внутричерепным давлением, метаболическими и эндокринными нарушениями [2, 3].

Обильные жидкие выделения из носа при назальной ликвореи приносят неудобства пациенту, но прямой угрозы для жизни не представляют и не могут привести к полному опорожнению ликворных цистерн и ликворосодержащих пространств полости черепа. При развитии назальной ликвореи за счет включения компенсаторных механизмов усиливается продукция и уменьшается резорбция цереброспинальной жидкости [4]. Вместе с тем, существует целый ряд осложнений назальной ликвореи различного происхождения. Среди них инфекционные (менингит, абсцесс мозга), пневмоцефалия, аспирационный пневмонит и гастрит [5].

Пневмонит — заболевание в основе патогенеза которого лежит поражение стенок альвеол и паренхимы легких, в результате которого происходит их рубцевание и фиброзные изменения. Причинами пневмонита могут быть аутоиммунные заболевания, воздействие химических веществ, инфекционные агенты, радиация или аспирация [6]. Аспирационный пневмонит возникает при попадании в нижние дыхательные пути содержимого ротоносоглотки или желудка. Факторами риска аспирации являются состояния, сопровождающиеся нарушением сознания, черепно-мозговые травмы, заболевания с симптомами дисфагии [7].

В 2016 году Justin Seltzer, с соавт. [8], впервые описали случай развития аспирационного пневмонита

у 44-летней женщины с назальной ликвореей. Ранее в статьях, анализирующих серии случаев лечения дефектов основания черепа, внимание авторов было направлено на описание диагностики и методики операции при назальной ликворее [9]. Аспирационный пневмонит при истечении цереброспинальной жидкости недооценивается в клинической практике.

Пациенты с профузной назальной ликвореей часто жалуются на кашель по ночам, когда в горизонтальном положении на спине ликвор попадает через полость носа и носоглотку в нижние отделы дыхательного тракта, раздражая слизистую оболочку гортани и глотки [10].

Цель: обзор статей, посвященных аспирационному пневмониту при назальной ликворее для выявления закономерностей развития данного осложнения и разработки оптимальной тактики ведения пациентов.

Материалы и методы

Проведен обзор статей в базе данных Pubmed, напечатанных за период с 2000 по 2021. При поиске литературы вводили следующие ключевые слова: «назальная ликворея», «дефект основания черепа», «аспираторный пневмонит», «осложнения назальной ликвореи». Критерии включения: статьи на английском и русском языке, в которых сообщается об аспирационном пневмоните при назальной ликворее, указывается диагностика и подход к лечению этого осложнения. Критерии исключения: статьи, в которых не указано о поражении легких при назальной ликворее или данных недостаточно. Было отобрано 4 статьи с описанием 9 случаев. Проведен анализ демографических показателей пациентов (пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ)), клинических данных (симптомы, этиология ликвореи, рентгенологические данные), особенностей лечения (предшествующая консервативная терапия, осуществляемый доступ, пластические материалы, использование люмбального дренажа).

Результаты

По данным анализа средний возраст пациентов составил 51 год (диапазон 33-76 лет). Большинство пациентов были женского пола — 8 (88,9%), мужского пола — 1 (11,1%). У 7 (77,8%) пациентов имелся избыточный вес, причем у 5 (55,6%) отмечалось ожирение 3 степени. Среди жалоб наиболее частыми были: выделения из носа, кашель, одышка. Повышение температуры тела и классические признаки интоксикации выявлены в 2 (22,2%) случаях. Рентгенологические методы исследования органов грудной клетки показали изменения в легких по типу матового стекла в большинстве случаев. Не было выявлено взаимосвязи между стороной дефекта и поражением какого-либо легкого, часто встречались двусторонние нарушения воздушности. По данным компьютерной томографии (КТ) головного мозга дефект в 4 (44,4%) случаях локализовался в крыше решетчатого лабиринта, в 3 (33,3%) в ситовидной пластинке, в 1 (11,1) случаев в клиновидной пазухе и в 1 (11,1) случаев в пирамиде височной кости. Демографические и клинические данные пациентов приведены в таблице 1.

Авторы придерживались различной тактики лечения. Мауа Ор с соавт. [11], описывающие первые 6 случаев, выполняли пластику ликворной фистулы, не проводя лечение пневмонита в до и послеоперационном периодах. Пятерым пациентам выполняли эндоскопический эндоназальный доступ и одному пациенту — заушный доступ (в случае дефекта пирамиды височной кости). Для пластики дефектов были использованы широкая фасция бедра и назо세пталный лоскут на питающей ножке. Далее пациенты наблюдались в центре в среднем в течение 20,5 месяцев с последующим выполнением КТ органов грудной клетки. Авторы сообщают о полном разрешении пневмонита в послеоперационном периоде после устранения вызвавшей ее причины.

Justin Seltzer с соавт. [8] сообщают, что пациентка прошла несколько курсов антибиотикотерапии. Однако терапия оказалась неэффективна, и ей было назначено симптоматическое лечение с использованием глюкокортикостероидов, адреномиметиков и противокашлевых препаратов. Пациентка была направлена к торакальному хирургу, который выполнил биопсию верхней доли правого легкого. Однако кроме признаков острого бронхопневмонита ничего выявлено не было. После этого пациентка была направлена к оториноларингологу, который обратил внимание на постоянные выделения из носа и сделал тест на определение $\beta 2$ -трансферрина в назальном секрете. Пациентку направили в нейрохирургическое отделение, где выполнили эндоскопическую эндоназальную пластику дефекта основания черепа. Во время операции был установлен люмбальный дренаж и использован флуоресцеин натрия. Авторы сообщают, что послеоперационный период протекал без особенностей. На выполненных КТ легких через 11 месяцев не было признаков поражения легочной ткани. Этот случай демонстрирует позднюю диагностику назальной ликвореи после

неудачного лечения пневмонита и подтверждает вывод о необходимости устранять причину аспирации.

Mark G. Jones с соавт. [12] сообщают об аналогичном случае. Выделения из носа в данном случае описывались как периодические. Пациентка неоднократно проходила курс антибиотикотерапии по поводу двусторонней пневмонии. Однако в клинической картине у нее отмечались признаки интоксикации (лихорадка, нейтрофиллез, увеличение лимфоузлов). При выполнении бронхоскопии была выявлена гемофильная палочка. На фоне двухнедельного курса амоксициллина/клавуланата и азитромицина отмечалось улучшение состояния пациентки. Однако в последующем симптомы пневмонии рецидивировали, после отмены антибиотиков наступало ухудшение. Ей также, как и в предыдущем случае, была выполнена биопсия, однако ничего кроме бронхоолита это исследование не показало. Было выдвинуто предположение, что имеет место аспирационный пневмонит, и после выполненной магнитно-резонансной томографии головного мозга был выявлен дефект в области ситовидной пластинки. После проведенной пластики дефекта основания черепа симптомы пневмонита регрессировали.

Sanjiwika Lalanjani Wasgewatta с соавт. [13] сообщают случай развития спонтанной назальной ликвореи и пневмонии на фоне СРАР-терапии (СРАР- Constant Positive Airway Pressure, режим искусственной вентиляции лёгких постоянным положительным давлением) при лечении синдрома обструктивного апноэ сна. После проведенного курса лечения пациентка стала жаловаться на кашель, головную боль, выделения из носа и повышение температуры тела. Пациентке был назначен ацетозаломид (диакарб), на фоне которого она отметила уменьшение головной боли и выделений из носа. В последующем пациентке выполнили эндоскопическую эндоназальную пластику дефекта основания черепа и вентрикулоперитонеальное шунтирование. Авторы сообщают, что через неделю после операции ей была выполнена повторная КТ органов грудной клетки, на которой отмечалось исчезновение признаков поражения легочной ткани.

Дискуссия

Аспирация определяется как случайное попадание орофарингеального или желудочного содержимого (эндогенные факторы) или жидкости и твердых частиц (экзогенные факторы) в нижние дыхательные пути. Клинический ответ на аспирацию зависит от характера аспирированного материала, микробиоценоза дыхательных путей и колонизации патогенными организмами [14].

При профузной назальной ликворее возможно попадание ликвора в бронхи и альвеолы, что может привести к развитию раздражения в дыхательных путях. Хотя пациенты с дефектами основания черепа часто жалуются на кашель в положении лежа на спине, случаев пневмонита как осложнения назальной ликвореи в литературе описано недостаточно.

Таблица 1. Демографические и клинические показатели пациентов
Table 1. Demographic and clinical indicators of patients

№, автор/ Author	Пол/ Gender	Возраст/ Age	Этиология ликвореи/ Etiology	ИМТ/ BMI	Жалобы/ Complaints	Рентгенография/КТ легких/ X-ray / CT of the lungs	Локализация дефекта/ Defect localization
1 [Maya Or] [11]	Ж/ F	76	Спонтанная/ Spontaneous	37	Выделения из носа справа, одышка, кашель/ Rhinorrhea on the right, shortness of breath, cough	Симптом матового стекла перибронхиально во всех долях/ Central and peribronchial ground-glass opacities in all lobes	Крыша решетчатого лабиринта справа/ Right ethmoid region
2 [Maya Or] [11]	Ж/ F	51	Спонтанная/ Spontaneous	36	Выделения из носа справа, периодический кашель, менингит/ Rhinorrhea on the right, intermittent cough, meningitis	Симптом матового стекла с двух сторон, утолщение стенок бронхов/ Bilateral ground-glass opacities with bronchial wall thickening	Клиновидная пазуха справа/ Right lateral sphenoid
3 [Maya Or] [11]	Ж/ F	44	Спонтанная/ Spontaneous	37	Периодические выделения из носа справа, головная боль при физической нагрузке, кашель, охриплость/ Recurrent rhinorrhea on the right, shortness of breath on exertion, cough, hoarseness	Двустороннее нарушение воздушности легких (слева больше, чем справа)/ Bilateral patchy opacities in lower lobes (left > right)	Ситовидная пластинка справа/ Right cribriform plate
4 [Maya Or] [11]	Ж/ F	54	Спонтанная/ Spontaneous	41	Выделения из носа слева, головная боль/ Rhinorrhea on the left, headache	Симптом матового стекла справа/ Ground-glass opacities in all right lobes	Крыша решетчатого лабиринта слева/ Left ethmoid region
5 [Maya Or] [11]	Ж/ F	36	Спонтанная/ Spontaneous	31	Выделения из носа слева, кашель, одышка, хрипы/ Rhinorrhea on the left, cough, shortness of breath, wheezing	Симптом матового стекла в обеих верхних долях + левой нижней доле/ Ground-glass opacities in both upper lobes + left lower lobe	Крыша решетчатого лабиринта слева/ Left ethmoid region
6 [Maya Or] [11]	М	64	Спонтанная/ Spontaneous	21	Выделения из носа слева/ Rhinorrhea on the left	Симптом матового стекла с обеих сторон, утолщение бронхиальной стенки, бронхоэктазы/ Ground glass opacities bilaterally, bronchial wall thickening, borderline bronchiectasis	Пирамида височной кости/ Left tegmen mastoideum
7 [Justin Seltzer] [8]	Ж/ F	44	Спонтанная/ Spontaneous	36,5	Выделения из носа справа, кашель, одышка при физической нагрузке, охриплость/ Rhinorrhea on the right, cough, shortness of breath on exertion, hoarseness	Двустороннее нарушение воздушности легких в нижних долях/ Bilateral violation of the airiness of the lungs in the lower lobes	Крыша решетчатого лабиринта справа/ Right ethmoid region
8. [Mark G Jones] [12]	Ж/ F	33	Спонтанная/ Spontaneous	Нет данных/ N/a	Выделения из носа, кашель, тяжесть и боль в груди, повышение температуры тела/ Discharge from the nose, cough, heaviness and pain in the chest, fever	Симптом матового стекла в обоих легких/ Bilateral ground-glass opacities	Ситовидная пластинка/ Cribriform plate
9 [Wasgewatta] [13]	Ж/ F	53	Спонтанная/ Spontaneous	35	Выделения из носа, кашель, повышение температуры тела/ Discharge from the nose, cough, fever	Симптом матового стекла с обеих сторон в нижних долях легких/ Bilateral ground-glass opacities in the lower lobes	Ситовидная пластинка справа/ Right cribriform plate

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, КТ — компьютерная томография
Note: BMI — Body mass index, X-ray — Roentgen examination, CT — computed tomography

Все пациенты в данном исследовании имели спонтанную назальную ликворею, которая чаще встречается у женщин климактерического возраста, страдающих ожирением. В литературе встречаются исследования, доказывающие связь между синдромом обструктивного апноэ сна и спонтанной назальной ликвореей [15, 16]. По данным мета-анализа, проведенного Bakhsheshian J. с соавт. (2015), у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна риск возникновения назальной ликвореи выше в 4,73 раза, чем в контрольной группе [17]. Однако в литературе есть лишь несколько сообщений о случаях спонтанной назальной ликвореи после начала СРАР-терапии [18, 19]. Считается, что механизм возникновения этого осложнения связан с изменениями внутричерепного давления и венозного давления спинномозговой жидкости [20].

В диагностике пневмонита используется рентгенологические методы (рентгенография, КТ-органов грудной клетки). Наиболее распространенным признаком у пациентов являлся симптом матового стекла, который является показателем плотности тканей легких, и выступают признаком интерстициального характера инфильтрации. «Матовое стекло» представлено определенным участком, на котором наблюдается умеренно-сниженный показатель воздушности ткани легких.

Причинным фактором возникновения такого феномена выступает утолщение межальвеолярных перегородок, а также частичное заполнение их содержимым [21]. Для проведения дифференциальной диагностики с другими видами пневмонита необходимо опираться на дополнительные клинические данные, такие как односторонние выделения прозрачной жидкости из носа при наклоне головы, ухудшение состояния и усиление симптомов в горизонтальном положении, частое отсутствие системных воспалительных признаков (по SIRS: лихорадка $>38,0^{\circ}\text{C}$ или гипотермия $<36,0^{\circ}\text{C}$, тахикардия >90 ударов в минуту, тахипноэ >20 вдохов в минуту, лейкоцитоз $>12 \times 10^9/\text{л}$ или лейкопения $<4 \times 10^9/\text{л}$), отсутствие ответа на антибактериальную терапию, рецидивирующий характер течения. Для диагностики назальной ликвореи в нашей стране используют тест на определение глюкозы в назальном секрете, эндоскопическое исследование, КТ-цистернографию, КТ высокого разрешения [22].

Все авторы сообщали, что антибиотикотерапия была неэффективна, так как поражение легких было вызвано не инфекционными агентами, а аспирацией. Симптоматика быстро регрессировала после успешного закрытия ликворной фистулы. Эти данные позволяют утверждать, что разрешение пневмонита зависит в первую очередь от лечения основной причины (хроническая аспирация), а антибиотикотерапия не влияет на исход. Поэтому на этапе дифференциальной диагностики поражения легких при назальной ликвореи очень важно обращать на дополнительные клинические признаки, такие как односторонние выделения из носа прозрачной жидкости, усиление кашля

в горизонтальном положении, отсутствие признаков интоксикации.

Данный анализ ограничен небольшим количеством публикаций, случаев и ретроспективным дизайном исследования. Для получения достоверных результатов необходимо проспективное исследование на большом количестве пациентов.

Выводы

Аспирационный пневмонит является редким осложнением назальной ликвореи, формирующейся на фоне хронического назального затека ликворной жидкости из ликворосодержащих путей мозговых оболочек вследствие дефектов костей основания черепа. Данный вариант аспирационного пневмонита разрешается только после устранения причины назальной ликвореи.

Для проведения дифференциальной диагностики с другими видами пневмонита необходимо опираться на дополнительные клинические данные, такие как односторонние выделения прозрачной жидкости из носа при наклоне головы, ухудшение состояния и усиление симптомов в горизонтальном положении, отсутствие синдрома системного воспалительного ответа, неэффективность антибактериальной терапии, рецидивирующий характер течения. Для лечения данной патологии необходимо прежде всего устранить причину аспирации — выполнить пластику дефекта основания черепа при отсутствии противопоказаний со стороны анестезиологического пособия.

Вклад авторов:

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

Шелеско Е.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8249-9153>): разработка концепции и дизайна, сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи

Шарипов О.И. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0000-0003-3777-5662>): разработка концепции и дизайна, редактирование текста рукописи

Черникова Н.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0000-0002-4895-233X>): написание текста рукописи, сбор, анализ и интерпретация данных

Ершова О.Н. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0000-0001-9658-807X>): редактирование текста рукописи

Калинин П.Л. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0000-0001-9333-9473>): редактирование текста рукописи

Зинкевич Д.Н. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0000-0003-1295-0612>): редактирование текста 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

Shelesko E.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8249-9153>): concept and design development, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing

Sharipov O.I. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0000-0003-3777-5662>): concept and design development, manuscript text editing

Chernikova N.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0000-0002-4895-233X>): manuscript writing, data collection, analysis and interpretation

Ershova O.N. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0000-0001-9658-807X>): Manuscript text editing

Kalinin P.L. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0000-0001-9333-9473>): Manuscript text editing

Zinkevich D.N. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0000-0003-1295-0612>): Manuscript text editing

Список литературы / References:

- Субханов К.С., Алексеев Д.Е., Чербило В.Ю. и др. Современный взгляд на комплексную диагностику ликвореи. Вестник военно-медицинской академии. 2018; 64(4): 223-226.
Subhanov K.S., Alekseev D.E., Cherebillo V.YU. et al. A modern view of the complex diagnosis of liquorrhea. Vestnik voenno-meditsinskoj akademii. 2018; 64(4): 223-226. [in Russian]
- Abuabara A. Cerebrospinal fluid rhinorrhoea: diagnosis and management. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2007; 12(5): E397-400.
- Wang E.W., Vandergrift W.A., Schlosser R.J. Spontaneous CSF leaks. Otolaryngol Clin North Am. 2011; 44(4): 845-856. doi:10.1016/j.otc.2011.06.018.
- Капитанов Д.Н., Лопатин А.С., Потапов А.А. Эндоскопическая диагностика и лечение назальной ликвореи. М. Практическая медицина. 2015; 184-191.
Kapitanov D.N., Lopatin A.S. Potapov A.A. Endoscopic diagnosis and treatment of nasal liquorrhea. M, Practical medicine 2015; 184-191. [in Russian].
- Edwin Dias, Meena Dias. Recurrent meningitis in a child with intranasal ncephalocele. J Neurosci Rural Pract. 2012; 3(1): 102-103. doi: 10.4103/0976-3147.91981.
- Ferran Morell, Iñigo Ojanguren, María-Jesús Cruz Diagnosis of occupational hypersensitivity pneumonitis Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2019; 19(2): 105-110. doi: 10.1097/ACI.0000000000000511.
- Авдеев С.Н. Аспирационная пневмония: современные подходы к диагностике и терапии. Пульмонология. 2009; (2): 5-19. doi: 10.18093/0869-0189-2009-2-5-19.
Avdeev S.N. Aspiration pneumonia: modern approaches to diagnosis and therapy. Pulmonology 2009;(2):5-19. doi: 0.18093/0869-0189-2009-2-5-19. [in Russian]
- Seltzer J., Babadjouni A., Wrobel B.B. et al. Resolution of chronic aspiration pneumonitis following endoscopic endonasal repair of spontaneous cerebrospinal fluid fistula of the skull base. J Neurol Surg Rep. 2016;77(2):73-76. doi: 10.1055/s-0036-1582238.
- A.K. Mahapatra A. Suri Anterior Encephaloceles: A Study of 92 Cases Pediatr Neurosurg. 2002; 36: 113-118. doi: 10.1159/000048365.
- Mishra S.K., Mathew G.A., Paul R.R. et al. Endoscopic Repair of CSF Rhinorrhea: An Institutional Experience. Iran J Otorhinolaryngol. 2016; 28(84): 39-43.
- Maya Or, Ian A. Buchanan, Saman Sizdahkhani et al. Chronic Aspiration Pneumonitis Caused by Spontaneous Cerebrospinal Fluid Fistulae of the Skull Base. Laryngoscope. 2021; 131(3): 462-466. doi: 10.1002/lary.28757.
- Mark G. Jones, Kevin O. Leslie, Neeta Singh, et al. Dyspnoea, rhinorrhoea and pulmonary infiltrates in a healthy young woman Thorax. 2013; 68: 791-793 doi:10.1136/thoraxjnl-2012-202564.
- Sanjiwika Lalanjani Wasgewatta, Nathan Manning, Michael Redmond et al. Spontaneous cerebrospinal fluid rhinorrhoea and aspiration pneumonitis following initiation of continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnoea Respirology Case Reports. 2019; 7(6): e00435. doi: 10.1002/ccr2.435.
- Marik P.E. Pulmonary aspiration syndromes. Curr Opin Pulm Med. 2011; 17(3): 148-154. doi: 10.1097/mcp.0b013e32834397d6.
- LeVay A.J., Kveton J.F. Relationship between obesity, obstructive sleep apnea, and spontaneous cerebrospinal fluid otorrhea. Laryngoscope. 2008; 118(2): 275-278. doi: 10.1097/mlg.0b013e31815937a6.
- Nelson R.F., Gantz B.J., Hansen M.R. The rising incidence of spontaneous cerebrospinal fluid leaks in the United States and the association with obesity and obstructive sleep apnea. Otol Neurotol. 2015; 36(3): 476-480. doi: 10.1097/mao.0000000000000535.
- Bakhsheshian J., Hwang M.S., Friedman M. Association between obstructive sleep apnea and spontaneous cerebrospinal fluid leaks: a systematic review and metaanalysis. JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg. 2015; 141(8): 733-738. doi: 10.1001/jamaoto.2015.1128.
- Yared J., El. Annan J. Cerebrospinal fluid leak associated with nasal continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnoea. BMJ Case Rep. 2010;bcr0120102659. doi: 10.1136/bcr.01.2010.2659.
- Kuzniar T.J., Gruber B., Mutlu G.M. Cerebrospinal fluid leak and meningitis associated with nasal continuous positive airway pressure therapy. Chest. 2005; 128(3): 1882-1884. doi: 10.1378/chest.128.3.1882.
- Mario A. Pérez, Omer Y. Bialer, Beau B. Bruce et al. Primary spontaneous cerebrospinal fluid leaks and idiopathic intracranial hypertension. J. Neuroophthalmol. 2013; 33(4): 330-337. doi: 10.1097/wno.0b013e318299c292.
- Карнаушкина М.А., Аверьянов А.В., Лесняк В.Н. Синдром матового стекла при оценке КТ-изображений органов грудной клетки в практике клинициста: патогенез, значение, дифференциальный диагноз. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(3): 165-175. doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-165-175.
Karnaushkina M.A., Aver'yanov A.V., Lesnyak V.N. Ground-glass opacities syndrome in the assessment of CT images of the chest organs in the clinician's practice: pathogenesis, significance, differential diagnosis. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(3): 165-175. doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-165-175. [in Russian]
- Шелеско Е.В., Кравчук А.Д., Капитанов Д.Н. и др. Современный подход к диагностике назальной ликвореи. Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. 2018; 2(3): 103-111. doi: 10.17116/neiro2018823103.
Shelesko E.V., Kravchuk A.D., Kapitanov D.N., et al. A modern approach to the diagnosis of nasal liquorrhea. Voprosy nejrohirurgii imeni N.N. Burdenko. 2018; 82(3): 103-111. doi: 10.17116/neiro2018823103. [in Russian]

Е.И. Панова², М.С. Пиманкина*^{1,2}¹ — ГБУЗ НО «ГКБ № 13 Автозаводского района», Нижний Новгород, Россия² — Кафедра эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Россия

КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТА С ОЖИРЕНИЕМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

E.I. Panova², M.S. Pimankina*^{1,2}¹ — State Budgetary Health Care Institution of the Nizhny Novgorod region «City clinical hospital № 13 Avtozavodsky district of the Nizhny Novgorod city, Nizhny Novgorod, Russia² — Department of Endocrinology and Internal Diseases of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia

Coronavirus Infection an Obese Patient (Literature Review)

Резюме

В современном мире проблема ожирения на фоне пандемии новой коронавирусной инфекции приобрела особую опасность. С одной стороны, распространенность ожирения среди населения неуклонно растет, с другой — доказано, что лица с ожирением относятся к группе наиболее уязвимых в аспекте повышенного риска заражения и неблагоприятного прогноза. Это связано с наличием и особенностями развития различных патологических механизмов у данной категории больных. К ним относятся высокая экспрессия ангиотензинпревращающего фермента 2, высокая вероятность развития «цитокинового шторма», поддержание хронического воспалительного процесса в жировой ткани, изменение активности фермента дипептидилпептидазы-4, которые приводят к усугублению нарушения метаболизма в жировой ткани, а также нарушению иммунной протекции. Тяжесть состояния больных с ожирением, госпитализированных с COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019), обусловлена наличием полиморбидности. Мировая врачебная практика в борьбе с пандемией COVID-19 показывает, что больные коронавирусной инфекцией на фоне ожирения чаще требуют госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии и подключения к аппаратам искусственной вентиляции легких. В настоящее время продолжают изучаться особенности течения коронавирусной инфекции на фоне ожирения. К их числу относятся наличие тяжелой дыхательной недостаточности, высокий риск развития респираторного дистресс-синдрома, тромбозов и тромбозомболических осложнений, а также ухудшение течения хронических сердечно-сосудистых заболеваний, что приводит к развитию полиорганной недостаточности и смерти. Разработка лекарственных препаратов учитывает механизмы проникновения вируса в клетку, особенности его патофизиологии и взаимодействия с организмом человека.

Ключевые слова: ожирение, коронавирусная инфекция, ангиотензинпревращающий фермент, цитокиновый шторм, респираторный дистресс-синдром

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 02.02.2021 г.

Принята к публикации 23.04.2021 г.

Для цитирования: Панова Е.И., Пиманкина М.С. КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТА С ОЖИРЕНИЕМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(3): 209-216. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-3-209-216

Abstract

In the modern world the problem of obesity in combination with new coronavirus infection has acquired a special danger. On the one hand, the prevalence of obesity among the population is steadily increasing, on the other-it has been proven that obese people are among the most vulnerable in terms of increased risk of infection and a serious prognosis. This is due to the presence and peculiarities of the development of various pathological

*Контакты: Мария Сергеевна Пиманкина, e-mail: marimed@yandex.ru

*Contacts: Maria S. Pimankina, e-mail: marimed@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8280-2669>

mechanisms in this category of patients. These include: high expression of angiotensin-converting enzyme 2, a high probability of a «cytokine storm» developing, maintenance of a chronic inflammatory process in adipose tissue, changes in the activity of Dipeptidyl peptidase-4 enzyme. All these processes lead to an aggravation of metabolic disorders in adipose tissue and violation of immune protection. The world medical practice in the fight against the COVID-19 pandemic shows that patients with coronavirus infection against the background of obesity more often need hospitalization in intensive care units and connection to artificial ventilation equipment. Currently, many features of the course of coronavirus infection against the background of obesity have been identified and continue to be studied. These include: the presence of severe respiratory failure, a high risk of developing respiratory distress syndrome, thrombosis and thromboembolic complications, as well as worsening of the course of chronic cardiovascular diseases. All this eventually leads to the development of severe multiple organ failure, which is often the cause of death in this category of patients.

Key words: *obesity, coronavirus infection, angiotensin converting enzyme, cytokine storm, respiratory distress syndrome*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 02.02.2021

Accepted for publication on 23.04.2021

For citation: Panova E.I., Pimankina M.S. Coronavirus Infection an Obese Patient (Literature Review). The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(3): 209-216. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-3-209-216

ACE-2 — ангиотензинпревращающий фермент 2, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВЖТ — воспаление жировой ткани, ДПП-4 — дипептидилпептидаза -4, ЖТ — жировая ткань, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ИЛ — интерлейкин, ИМТ — индекс массы тела, ИР — инсулинорезистентность, КВИ — коронавирусная инфекция, МС — метаболический синдром, ОЖ — ожирение, ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром, СД — сахарный диабет, СД 2 — сахарный диабет 2 типа, ФНО α — фактор некроза опухоли α

Введение Пандемия коронавирусной инфекции на фоне эпидемии ожирения

Проблема ожирения (ОЖ) существовала до пандемии COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019). В настоящее время ожирение признано одним из серьезнейших заболеваний, приводящим к ранней инвалидизации и высокой смертности [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2016), ОЖ встречается примерно у 13% взрослого населения планеты (11% мужчин и 15% женщин) [2].

По результатам исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ), распространенность ожирения среди взрослого населения в 2014 г. составляла $29,7 \pm 0,3\%$ (у женщин $30,8 \pm 0,4\%$, у мужчин $26,6 \pm 0,5\%$) [3]. В настоящее время около половины (51,7% женщин и 46,5% мужчин) населения России страдает избытком массы тела и ОЖ [4], при этом количество больных с данной патологией постоянно увеличивается [5]. Существенной особенностью нашей страны является существенный рост распространенности ОЖ у мужчин трудоспособного возраста, что весьма значимо, поскольку увеличивает степень кардиоваскулярного риска.

Доказано, что пациенты с ОЖ наиболее подвержены риску заражения различными инфекционными заболеваниями с отягощенным течением [2]. Так, при обследовании 268 пациентов, госпитализированных с гриппом А (H1N1) в Калифорнии, было показано, что у 58% из них было диагностировано ОЖ, причем

наличие морбидного ожирения (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 40 кг/м²) было ассоциировано с летальным исходом. Другое Мексиканское исследование также подтвердило более высокий риск госпитализации при наличии ОЖ не только при гриппе, но и при других вирусных заболеваниях, таких как парагрипп, риновирусная и метапневмовирусная инфекции, а также коронавирусная инфекция [6].

В современном мире проблема сочетания ОЖ и новой коронавирусной инфекции (КВИ) имеет особое значение. Эпидемия COVID-19 началась в декабре 2019 года в городе Ухань (Китай) и приобрела масштабы чрезвычайной ситуации, молниеносно распространившись практически по всем странам мира. Причиной явился новый коронавирус SARS-CoV-2, который вызывает тяжелый острый респираторный синдром (Severity Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2).

Настоящая пандемия COVID-19 захватила население Европы, северной Америки, где распространённость ОЖ настолько высока, что позволяет определить его как «неинфекционную эпидемию XXI века» [7].

Всемирная организация здравоохранения констатирует, что уже в мае 2020 г. было зарегистрировано более 4 млн подтвержденных случаев COVID-19 в мире, среди них 280 тыс. летальных исходов. Согласно информации официального электронного информационного ресурса <https://coronavirus-monitor.info>, по данным на январь 2021 года, пандемия коронавирусной болезни (COVID-19) протекает с вовлечением 96 млн заболевших и 2 млн смертельных исходов, при этом в России на указанную дату приходится 3,6 млн человек с наличием смертельных исходов у 67 тыс. больных.

Патофизиология тяжелого течения коронавирусной инфекции на фоне ожирения

Одной из причин повышенного риска последствий КВИ при ОЖ является активность ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) [8, 9]. Установлено, что при избыточном весе активируется экспрессия участков генов, ответственных за образование белка ACE 2 [10, 11]. Именно этот белок является «входными воротами», через которые в клетку проникает вирус SARS-CoV-2. ACE 2 участвует в регуляции артериального давления (АД) за счёт ингибирования активности ренин-ангиотензиновой системы, вазодилатации, повышения натрийуреза и подавления активности воспалительного процесса. ACE 2 также является рецептором SARS-CoV-2, взаимодействуя с транспортёрами аминокислот и интегринами [11]. Экспрессия ACE 2 происходит главным образом в гладкомышечных клетках, в клетках эндотелия, ацинусах поджелудочной железы, в канальцевом эпителии почек, а также в адипоцитах [12–14]. В жировой ткани мишенями для вирусов могут служить сами адипоциты и другие клетки (стромальные клетки, эндотелиальные клетки, макрофаги и лимфоциты) [15]. Анализ риска инфицирования различными вирусами в популяции показал небольшую распространённость SARS-CoV-2 при ОЖ [16], однако, с учетом высокого сродства к рецепторам на клетках-мишенях, в том числе, адипоцитах, можно предположить гематогенный путь распространения в жировой ткани, что увеличивает риск заболевания у данного контингента пациентов.

Существенно, что для мужчин характерен более высокий уровень экспрессии ACE 2. Данная особенность определяет повышенный риск заболевания COVID-19 из-за большего фактического содержания жира в организме при наличии ОЖ [17]. Согласно литературным данным, среди 41 пациента, госпитализированного по поводу верифицированной COVID-19 в Китае, в 73% случаев были лица мужского пола [18]. Аналогичную закономерность продемонстрировал анализ гендерного состава пациентов в США, где среди пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции (16%) преобладали лица мужского пола (12,2%).

Повышенный риск тяжелых последствий COVID-19 у лиц с ОЖ, определяется также более высокой вероятностью развития «цитокинового шторма». Цитокиновый шторм — это неконтролируемая и не несущая защитной функции реакция собственной иммунной системы в отношении здоровых тканей. На сегодняшний день термин «цитокиновый шторм» не имеет общепринятого определения, а обозначает лишь развитие гиперактивного иммунного ответа, который характеризуется избыточным выделением интерферонов, интерлейкинов, хемокинов, фактора некроза опухоли, колониестимулирующего фактора и ряда других медиаторов, являющихся частью иммунного ответа, необходимого для эффективного противодействия возбудителям инфекционных заболеваний. Этот неконтролируемый всплеск синтеза провоспалительных

медиаторов называют также гиперцитокинемией и цитокиновым каскадом [19, 21].

Установлен факт, что ОЖ и метаболический синдром сопровождаются продукцией провоспалительных цитокинов и увеличением белков острой фазы, чем обусловлено хроническое воспаление. Пациенты с ОЖ имеют более высокую активность ядерного фактора транскрипции (NF-κB) и интенсивную продукцию провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНОα), интерлейкин-1 (ИЛ-1) и интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), интерлейкин 10 (ИЛ-10), ингибитор активатора плазминогена (РАИ-1) — факторов, активно синтезируемых адипоцитами на фоне ОЖ [20]. ОЖ характеризуется нарушением врожденного и приобретенного иммунитета, центральным и периферическим метавоспалением (хроническим системным воспалением). Клеточная гипоксия, механический стресс адипоцитов, избыточное содержание свободных жирных кислот и липополисахаридов являются основными инициаторами метавоспаления [22, 23].

При цитокиновом шторме наблюдается широкий спектр разнообразных клинических и лабораторных отклонений, характеризующих генерализованную системную воспалительную реакцию. В респираторном тракте это может проявляться развитием тяжелого пневмонита, отека легких, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), тяжелой гипоксемии. При тяжелом течении цитокинового шторма возможно развитие почечной и печеночной недостаточности, холестаза, кардиомиопатии. Сочетание почечной недостаточности, гибели эндотелиальных клеток и гипоальбуминемии может привести к системному повышению проницаемости капилляров, развитию отеочного синдрома. Неврологические токсические эффекты цитокинового шторма часто являются отсроченными и проявляются в виде энцефалопатии различной степени тяжести [21, 24].

SARS-CoV-2 приводит к активации моноцитов, макрофагов и дендритных клеток, высвобождению ИЛ-6, что активирует цис-сигналы и плейотропные эффекты со стороны иммунной системы. В рандомизированном многоцентровом исследовании было продемонстрировано, что при COVID-19 ИЛ-6 является сильным независимым предиктором летальных исходов. Жировая ткань по своей природе является главным источником ИЛ-6 и его рецептора ИЛ-6R [25]. Установлена способность коронавируса «цепляться» за ИЛ-6 и его рецепторы, что обеспечивает каскадную передачу вирусных сигналов и эффектов.

Большой объем жировой ткани сам по себе является постоянным источником провоспалительных цитокинов, синтезируемых как самими адипоцитами, так и мигрировавшими в жировую ткань макрофагами, что приводит, как уже упоминалось, к формированию и поддержанию в организме хронического вялотекущего воспалительного процесса. В свою очередь патологическая секреция адипокинов в жировой ткани (ИЛ-1, ИЛ-6, TNFα) в сочетании с увеличением С-реактивного

белка, лептин-адипонектинового отношения и снижением содержания протективных факторов (адипонектина, противовоспалительного цитокина ИЛ-10) сопровождаются ухудшением иммунного ответа и неблагоприятным воздействием на все органы и ткани, в том числе на легочную паренхиму и бронхи [26, 27]. Установлено, что увеличение провоспалительных биомаркеров находится в прямой зависимости от степени выраженности ОЖ. Нарушения эндокринной функции при абдоминальном ОЖ с накоплением висцерального жира, в том числе перикардиального и периваскулярного, создаёт предпосылки для развития воспалительного процесса, играющего существенную роль при коморбидной патологии (см. рис. 1).

Локальные и системные патологические расстройства, вызываемые воспалением жировой ткани (ВЖТ), обусловлены, в первую очередь, внутриклеточными воспалительными изменениями. В клетках жировой ткани (ЖТ) наиболее значимы: активация ингибитора киназы (Inhibitor of kappa B kinase — IKK), c-Jun N-терминальной киназы (c-Jun N-terminal kinase — JNK), ферментов эндоплазматического ретикулума, протеинкиназы-C (ПК-C), а также окислительный стресс — нарушение соотношения между реактивными формами кислорода и антиокислительными защитными факторами [27]. Активация IKK, JNK, ПК-C приводят в цитозоле к высвобождению нуклеарного фактора транскрипции NF-κB (Nuclear factor kappa B), который мигрирует в ядро клетки и стимулирует транскрипцию генов многочисленных регуляторных субстанций, в том числе адипокинов, ФНОα, ИЛ, хемокинов,

ингибиторов и активаторов апоптоза и др. Механизмы, инициирующие указанные реакции в адипоцитах, окончательно не установлены. Доминирует представление о ведущей роли цитокинов, секретирующихся активированными провоспалительными макрофагами ЖТ и, возможно, других веществ. Цитокины, в первую очередь ФНОα, индуцируют в адипоцитах гамму воспалительных сдвигов, что, в свою очередь, вызывает внутриклеточную их гиперпродукцию, в том числе ФНОα, создавая картину «порочного круга». Этот факт послужил основой представления о том, что однажды инициированное, ВЖТ прогрессирует уже без наличия дополнительных факторов [28].

Основным системным последствием ВЖТ является развитие таких заболеваний, как атеросклероз, сахарный диабет 2 типа (СД 2), метаболический синдром (МС), неалкогольный стеатогепатит, артериальная гипертензия (АГ). Каждое из этих состояний может усугубить тяжесть течения COVID-19.

Отдельного внимания заслуживает оценка компонентов иммунитета в жировых клетках и их физиологической роли [24]. В составе мембран жировых клеток установлено наличие рецепторов врожденного иммунитета — Toll-подобных рецепторов (Toll-like receptors — TLRs), в первую очередь TLR4. TLRs распознают молекулярные компоненты бактерий, вирусов, грибов и других патогенов и активируют провоспалительные сигнальные пути. Специфическим лигандом TLR4 является липополисахарид (ЛПС) из стенки грам-негативных бактерий. У здорового человека источником ЛПС являются микроорганизмы,

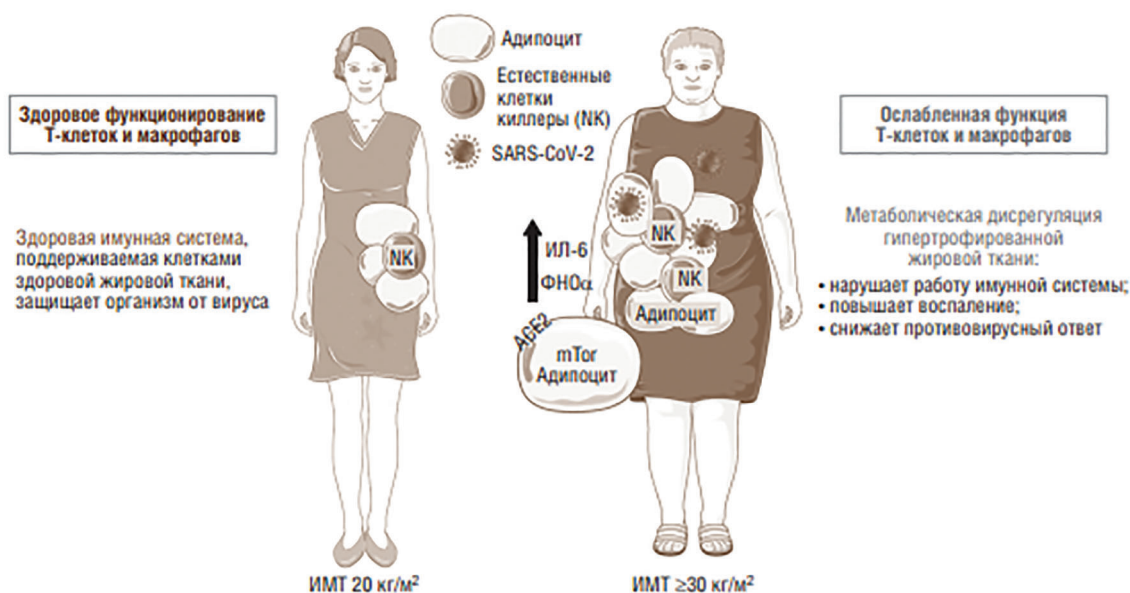


Рисунок 1. Особенности патогенеза тяжелого течения коронавирусной инфекции при ожирении. В жировой ткани повышаются активность иммунных клеток и секреция провоспалительных цитокинов — это приводит к гипервоспалению и развитию «цитокинового шторма» [18]

Figure 1. Features of the pathogenesis of the severe course of coronavirus infection in obesity. The activity of immune cells and the secretion of proinflammatory cytokines increase in adipose tissue — this leads to hyperinflammation and the development of a «cytokine storm» [18]

населяющие кишечник. Активация TLR4 стимулирует внутриклеточные киназы, что в итоге обеспечивает транслокацию нуклеарного фактора NF- κ B в ядро клетки с последующей стимуляцией транскрипции многих провоспалительных генов, кодирующих синтез воспалительных регуляторных субстанций, включая цитокины, хемокины, адипокины. В частности, стимуляция TLR4 изолированных адипоцитов повышает секрецию ИЛ-6, TNF- α , резистина, снижает уровень адипонектина [29]. Совокупность этих реакций обуславливает развитие инсулинрезистентности (ИР), причем не только в адипоцитах, но гепатоцитах и мышечных клетках. Активация TLRs также усиливает липолиз. В исследованиях на грызунах установлено, что наличие TLR4 является необходимым условием развития воспаления жировой ткани счёт её инфильтрации макрофагами. Следовательно, активация TLRs вызывает в ЖТ комплекс изменений, характерный для ВЖТ [30].

Вирусные инфекции, в частности, коронавирусная инфекция, усиливают эффекты цитокинов, генерализуя неспецифическое воспаление. Жировая ткань способна выступать в качестве резервуара для целого ряда вирусов, таких как грипп, ВИЧ и цитомегаловирус и, по последним данным, в ней также может активизироваться и COVID-19. Неожиданной особенностью коронавируса при ОЖ является его способность быстро распространяться из поражённого органа в окружающую жировую клетчатку, поражая жизненно важные органы [31]. В результате пациенты дольше остаются носителями и распространителями коронавируса. Это обуславливает особенности терапевтического подхода к таким больным, в том числе, более длительной изоляции и стационарного лечения.

Еще одним фактором ухудшения течения COVID-19 у больных с ОЖ является изменение активности фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). Данный фермент является трансмембранным гликопротеином II типа, который продуцируется во многих тканях, в том числе и клетках иммунной системы. В настоящее время функции ДПП-4 изучены недостаточно, однако известно, что он участвует в деградации различных гормонов и белков [32], в частности, инкретинов. Расщепление инкретинов (глюкагоноподобного пептида 1 и инсулинотропного пептида) обуславливает важную роль ДПП-4 в метаболизме инсулина и глюкозы. При висцеральном ОЖ, которое часто сочетается с СД 2 типа, повышение продукции ДПП-4 в ЖТ приводит к повышению ВЖТ, увеличению степени ИР, уменьшению секреции инсулина и нарушению обмена веществ в самой ЖТ [36], что, в свою очередь, приводит к активации каталитических ферментов и снижению активности иммунных механизмов. Установлено также, что один из компонентов коронавируса, так называемый спайк-протеин (hCoV-EMC), имеет родство к ДПП-4 [33,34]. В исследованиях *in vitro* было показано, что антитела к ДПП-4 способны ингибировать инфицирование hCoV-EMC в эпителиальных клетках бронхов и Huh-7 клетках [34] и вмешиваться в формирование иммунного ответа. Установлено, что MERS-коронавирусы

используют для проникновения в клетку фермент ДПП-4, в то время как вирус SARS-CoV-2 использует для проникновения в клетку ACE 2. Проблема изучения механизмов проникновения коронавируса в клетку и путей их ингибирования перспективна для разработки методов лечения COVID-19 [35].

Данные исследований об особенностях течения коронавирусной инфекции при ожирении

В настоящее время хорошо известно, что ОЖ, особенно выраженной степени, связано с двукратным риском развития СД 2 типа и десятикратным риском сердечно-сосудистой смерти по сравнению с лицами с нормальной массой тела [36]. Таким образом, тяжелое течение COVID-19 наиболее часто наблюдается у людей, имеющих сопутствующие заболевания, такие как СД, ОЖ, сердечно-сосудистую патологию [36].

Это подтверждается наблюдениями, продемонстрировавшими большую распространённость ОЖ у лиц с COVID-19, и значимую ассоциацию тяжести заболевания с фактом наличия и степенью ОЖ. В частности отмечено, что особенностью пациентов с тяжелым течением COVID-19 является наличие полиморбидности, при этом ОЖ — вторая по частоте сопутствующая патология (48,3%) после АГ (49,7%) [37]. В возрастной группе от 18 до 49 лет ОЖ регистрировалось чаще, чем хронические заболевания лёгких и СД. Подобная закономерность выявлена также в возрастной группе 50-64 года; а в старшей возрастной категории (≥ 65 лет) наиболее часто встречалась АГ.

Исследование китайских ученых с включением 1099 госпитализированных и амбулаторных пациентов с COVID-19 (медиана возраста 47 лет, большинство из них (58%) мужчины) показало, что в структуре коморбидности чаще определялись АГ (14,9%), СД (7,4%) и ИБС (2,5%) [38].

Наблюдение британских исследователей, включившее почти 2 млн человек, продемонстрировало, что тяжёлое ОЖ является риском повышенной смертности у лиц с COVID-19 лишь при наличии двух или более коморбидных состояний [39].

По современным данным, сочетание ОЖ и КВИ у мужчин сопровождается крайне тяжёлым ее течением, требующим подключения к аппаратам искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [47]. Так, французские исследования демонстрируют, что частота использования ИВЛ в отделениях реанимации и интенсивной терапии для лечения больных с тяжелым течением КВИ более чем в 7 раз превышает таковую для людей с ИМТ >35 кг/м² по сравнению с пациентами, имеющими ИМТ <25 кг/м² [40]. Среди 124 больных COVID-19 французского госпиталя (CHU Lille) 47,6% имели ОЖ, при этом у 28,2% ИМТ превышал 35 кг/м². Распространённость ОЖ в группе пациентов, потребовавших ИВЛ, составила 68,6%. При этом во всех случаях необходимость проведения ИВЛ была обусловлена критическим

снижением дыхательной функции с выраженной гипоксией. По мере нарастания степени тяжести ОЖ увеличивалось количество больных, нуждающихся в ИВЛ, достигая максимальных значений при ИМТ ≥ 35 со значимой ассоциацией с мужским полом. Любопытным является факт, что в представленном исследовании не выявлено связи тяжести инфекционного заболевания с возрастом, наличием СД, АГ [41].

В настоящее время уже накоплены данные, которые свидетельствуют, что ОЖ и связанные с ним состояния (такие как СД, АГ) ассоциированы с более тяжелым течением COVID-19 и смертельным исходом [42, 43]. Известно также, что наличие КВИ ассоциировано с риском гипергликемии, особенно у пожилых старше 60 лет с СД [44].

К механизмам, утяжеляющим течение COVID-19 и ухудшающим прогноз у больных с ОЖ, относят нарушение иммунной регуляции, критический дефицит кардиореспираторного резерва на фоне хронических сердечно-сосудистых заболеваний и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [45]. Все это, в конечном итоге, приводит к полиорганной недостаточности, которая является причиной смерти в данной категории больных [46]. Лица с ожирением относятся к группе повышенного риска заражения и неблагоприятного прогноза COVID-19 [47].

Доказана прямая связь между тяжелым течением COVID-19 и высокой частотой синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома), а также венозной тромбоэмболии. Данные осложнения наиболее часто зарегистрированы у больных с ОЖ, которое является независимым фактором риска тромбозов и тромбоэмболий [48].

Активация экспрессии ACE 2 на фоне КВИ может служить также одним из механизмов острого повреждения миокарда с развитием молниеносного миокардита [49].

Нельзя не отметить, что абдоминальный тип ОЖ сам по себе ассоциирован с ухудшением лёгочной вентиляции, что существенно снижает насыщение крови кислородом [50]. Нарушения лёгочной вентиляции и связанная с этим дыхательная недостаточность нередко являются причиной экстренной госпитализации пациентов с ОЖ. Доказано также, что большинство пациентов с выраженным ОЖ имеют более тяжелые проявления синдрома обструктивного апноэ сна по сравнению с лицами с нормальной массой тела [50]. Таким образом, характерная для пациентов с COVID-19 на фоне ОЖ тяжёлая дыхательная недостаточность является следствием двух взаимоотягочающих факторов: наличием вирусной пневмонии с одной стороны и синдромом гиповентиляции вследствие ОЖ с другой.

Уроки предыдущих эпидемий, обусловленных коронавирусами, демонстрируют развитие острого коронарного синдрома, аритмий, декомпенсации сердечной недостаточности, тромбоэмболических осложнений главным образом из-за сочетания значительного системного воспалительного ответа и локализованного

воспаления сосудистой стенки. COVID-19 не является исключением и ухудшает клиническое течение коморбидной патологии при ожирении, приводя к развитию жизнеугрожающих осложнений. Нельзя не отметить, что во время эпидемий, в том числе, COVID-19, большинство пациентов чаще умирает именно от сердечно-сосудистых заболеваний [51].

Заключение

Таким образом, в настоящее время проблема ожирения на фоне пандемии новой коронавирусной инфекции приобретает особое значение. С одной стороны, распространенность ОЖ среди населения неуклонно растет, с другой — доказано, что лица с ожирением относятся к группе риска инфицирования и тяжелого течения COVID-19. Это связано с наличием высокой экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2, вероятностью развития «цитокинового шторма», хроническим воспалительным процессом в жировой ткани, изменением активности дипептидилпептидазы-4, которые приводят к нарушению метаболизма в жировой ткани и иммунных механизмов противовирусной защиты.

Больные COVID-19 и ожирением чаще требуют госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии, и подключения к аппаратам искусственной вентиляции легких.

В настоящее время выявлены многие особенности течения коронавирусной инфекции на фоне ожирения. К их числу относятся: наличие тяжелой дыхательной недостаточности, высокий риск развития респираторного дистресс-синдрома, тромбозов и тромбоэмболических осложнений, а также ухудшение течения хронических сердечно-сосудистых заболеваний. Все это в конечном итоге приводит к развитию тяжелой полиорганной недостаточности, которая является причиной смерти в данной категории больных.

В сложившейся ситуации особую актуальность приобретают вопросы лекарственной терапии, учитывающей механизмы проникновения вируса в клетку, особенности его патофизиологии и взаимодействия с организмом человека.

Вклад авторов:

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

Панова Е.И. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7220-4745>): окончательное утверждение для публикации

Пиманкина М.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8280-2669>): 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

Panova E.I. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7220-4745>): final approval of the manuscript for publication.

Pimankina M.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8280-2669>): substantiation and writing of the manuscript.

Список литературы / References:

- Кузин С.И., Карманов М.В. Ожирение как специфическая преграда устойчивого социально-экономического развития. Вестник университета. 2016; (7–8): 277–282.
Kuzin S.I., Karmanov M.V. Obesity as a specific barrier to sustainable socio-economic development. Vestnik Universiteta [University Bulletin]. 2016; (7–8): 277–82. [in Russian]
- Louie J.K., Acosta M., Winter K., Jean C., et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. JAMA. 2009; 302 (17): 1896–902. DOI: 10.1001/jama.2009.1583
- Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13(6): 4–11. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11
Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V. et al. The prevalence of risk factors for noncommunicable diseases in the Russian population in 2012–2013. ESSE-RF study results. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]. 2014; 13 (6): 4–11. [in Russian]
- Разина А.О., Руненко С.Д., Ачкасов Е.Е. Проблема ожирения: современные тенденции в России и в мире. Вестник РАМН. 2016; 71(2): 154–159. DOI: 10/1569/vramn655
Razina A.O., Runenko S.D., Achkasov E.E. Problems of obesity: modern trends in Russia and in the world. Bulletin of the RAMS. 2016; 71(2): 154–159. DOI: 10/1569/vramn655 [in Russian]
- Kushner R.F., Kahan S. Introduction: The State of Obesity in 2017. Med Clin North Am. 2018; 102(1): 1–11. DOI: 10.1016/j.mcna.2017.08.003
- Moser J.A., Galindo-Fraga A., Ortiz-Hernández A.A. et al. Underweight, overweight, and obesity as independent risk factors for hospitalization in adults and children from influenza and other respiratory viruses. Infl u Other Respir Viruses. 2018; 13: 3–9
- Stokes E.K., Zambrano L.D., Rfela N. et al. Coronavirus disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2020; 69(24): 729–65
- Фисун А.Я., Черкашин Д.В., Тынченко В.В. и др. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы во взаимодействии с коронавирусом SARS-CoV-2 и в развитии стратегий профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции (covid-19). Артериальная гипертензия. 2020; 26(3): 248–262. DOI:10.18705/1607-419X-2020-26-3-248-262
Fisun A.Ya., Chercashin D.V., Tyrenko V.V. et al. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the interaction with coronavirus SARS-CoV-2 and development of prevention strategies and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19). Arterial Hypertention. 2020; 26(3): 248–262. DOI:10.18705/1607-419X-2020-26-3-248-262 9 [in Russian]
- Sun P., Lu H., Xu C. et al. Understanding of COVID-19 based on current evidence. J. Med. Virol. 2020; 10: 1002/jmv 52722 doi:10.1002/jmv 25722
- Загидуллин Н.Ш., Гареева Д.Ф., Ишметов В.Ш. и др. Артериальная гипертензия. 2020; 26(3): 240–247. DOI:10.18705/1607-419X-2020-26-3-240-247
Zagidullin N.S., Gareeva D.F., Ishmetov V.S. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system in new coronavirus infection 2019. Arterial Hypertention. 2020; 26(3): 240–247. DOI:10.18705/1607-419X-2020-26-3-240-247 [in Russian]
- Zhang H, Penninger JM, Li Y. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE 2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. Intensive Care Med. 2020; 46(4): 586–590. DOI:10.1007/s00134-020-05985-9
- Hanff TC, Harhay M.O., Brown T.S. et al. Is there an association between COVID-19 mortality and the renin-angiotensin system—a Call for Epidemiologic Investigations. Clin. Infect. Dis. 2020; ciao 329. DOI:10.1093/cid/ciaa329
- Trim W., Turner J.E., Thompson D. Parallels in immunometabolic adipose tissue dysfunction with ageing and obesity. Front Immunol. 2018; 9: 169. DOI: 10.3389/ f i mmu.2018.00169
- Ryan P.M., Caplice N.M. Is adipose tissue a reservoir for viral spread, immune activation and cytokine amplification in COVID-19. Obesity. 2020; 28 (7): 1191–4. DOI: 10.1002/oby.22843 doi:10.1002/oby.22843
- Drucker D.J. Coronavirus infections and type 2 diabetes-shared pathways with therapeutic implications. Endocrine Reviews. 2020; 41 (3): bnaa011. DOI: https://doi.org/10.1210/edrev/bnaa011
- Misumi I., Starmar J., Uchimura T. et al. Obesity expands a distinct population of T cells in adipose tissue and increases vulnerability to infection. Cell Rep. 2019; 27: 514–24e515. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.03.030
- Juyi Li, Wang X, Chen J, et al. Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors With Severity or Risk of Death in Patients With Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China. JAMA Cardiol. 2020. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1624
- Демидова Т.Ю., Волкова Е.В., Грицкевич Е.Ю. Ожирение и COVID-19: фатальная связь. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020; 9(3), Приложение: 25–32. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-3S-25-32
Demidova T.Yu., Volkova E.V., Grickevich E.Yu. Obesity and COVID-19: a fatal link. Infectious Diseases: News, Opinions, Training. 2020; 9 (3). Supplement. 25–32. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-3S-25-32 [in Russian]
- Sattar N., McInnes I.B., McMurray J.J. V. Obesity a risk factor for severe COVID-19 infection: multiple potential mechanisms. Circulation. 2020. 142(1):4–6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047659
- Caussy C., Pattou F., Wallet F. et al. Prevalence of obesity among adult inpatients with COVID-19 in France, Lancet Diabetes Endocrinol. 2020. 8(7):562–564. DOI: 10.1016/ S2213-8587(20)30160-1
- Zhou F., Yu T., Du R., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020; 395(10229):1054–1062 95. DOI: 10.1016/ S0140-6736(20)30566-3
- Романцова Т.И., Сыч И.П. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении. Ожирение и метаболизм. 2019; 16(4): 3–17 DOI: 10/14341/omet12218
Romantsova T.I., Sych Yu.P. Immunometabolism and metaflammation in obesity. Obesity and metabolism. 2019; 16(4):3–17 DOI:10/14341/omet12218 [in Russian]
- McLaughlin T., Ascerman S.E., Shen L., et al. Role of innate and adaptive immunity in obesity-associated metabolic disease. J Clin. Invest. 2017; 127(1): 5–13. DOI:10.1172/JCI8887622.
- David C. Fajgenbaum, Carl H.June. Cytokine Storm. N Engl J Med. 2020; 383: 2255–2273 DOI:10.1056/NEJMra2026131
- Chinese Clinical Trial Registry. ChiCTR2000029765 — A multicenter, randomized controlled trial for the efficacy and safety of tocilizumab in the treatment of new coronavirus pneumonia (COVID-19). 2020. [Electronic resource]. URL: http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49409. (date of application 31.01.2021).

26. Груздева О.В., Бородкина Д.А., Акбашева О.Е. и др. Адипокино-цитокиновый профиль адипоцитов эпикардиальной жировой ткани при ишемической болезни сердца на фоне висцерального ожирения. Ожирение и метаболизм. 2017; 14 (4): 38–45. DOI:10.14341/OMET2017438-45
Gruzdeva O.V., Borodkina A.D., Akbasheva O.E. et al. Adipokine-cytokine profile of adipocytes of epicardial adipose tissue in ischemic heart disease complicated by visceral obesity. Obesity and metabolism. 2017; 14(4): 38–45 DOI:10.14341/OMET2017438-45 [in Russian]
27. Zhang X., Zheng J. Zhang L. et al. Systemic inflammation mediates the detrimental effects of obesity and asthma control. Allergy Asthma Proc. 2018; 39(1): 43–50. DOI:10.2500/aap.2018.39.4096. PMID:29279059
28. Учасова Е.Г., Груздева О.В., Дылева Ю.А. и др. Роль иммунных клеток в развитии дисфункции жировой ткани при сердечно-сосудистых заболеваниях 2019. Российский кардиологический журнал. 2019; 24(4): 92–98 DOI:10/15829/1560-4071-2019-4-92-98
Uchasova E.G., Gruzdeva O.V., Dyleva Yu.A. et al. The role of immune cells in the development of adipose tissue dysfunction in cardiovascular diseases. Russian Journal of Cardiology. 2019; 24(4): 92–98 DOI:10/15829/1560-4071-2019-4-92-98 [in Russian]
29. Синицкий М.Ю. Понасенко А.В. Груздева О.В. Генетический профиль и секретом адипоцитов висцеральной и подкожной жировой ткани у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017; (3): 155–165 DOI:10/17802/2306-1278-2017-6-3-155-165
M.Y. Sinitsky, A.V. Ponasenko, O.V. Gruzdeva, Genetic profile and secretome of adipocytes from visceral and subcutaneous adipose tissue in patients with cardiovascular diseases. Complex problems of cardiovascular diseases. 2017; (3): 155–165 DOI:10/17802/2306-1278-2017-6-3-155-165 [in Russian]
30. Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А., Чумакова Г.А. и др. Стратегии и методы коррекции ожирения и ассоциированного сердечно-сосудистого риска. Российский кардиологический журнал 2019; 24(4): 61–67 DOI:10/15829/1560-4071-2019-4-61-67
Kuznetsova T.Yu., Druzhilov M.A., Chumakova G.A. et al. Strategies and methods of the correction of obesity and associated cardiovascular risk. Russian Journal of Cardiology. 2019; 24(4) :61–67 DOI:10/15829/1560-4071-2019-4-61-67 [in Russian]
31. Sindhu S., Thomas R., Shihab P. et al. Obesity is a positive modulator of IL-6R and IL-6 expression in the subcutaneous adipose tissue: significance for metabolic inflammation. PLoS One. 2015; 10(7): e0133494. DOI: 10.1371/journal.pone.0133494
32. Green W.D., Beck M.A. Obesity impairs the adaptive immune response to influenza virus. Ann Am Thorac Soc. 2017; 14(Suppl. 5): 406–409 DOI: 10.1513/AnnalsATS.201706-447AW.
33. Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role? Diabetes Res Clin Pract. 2020; 26(162): 108–125. DOI:10.1016/j.diabres.2020.108125
34. Canton J., Fehr A.R., Fernandez-Delgado R. et al. MERSCoV 4b protein interferes with the NF-κB-dependent innate immune response during infection. PLoS Pathog. 2018; 14(1): e1006838. DOI:10.1371/journal.ppat.1006838
35. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. Nat Microbiol. 2020; 5(4): 562–569. DOI:10.1038/s41564-020-0688-y
36. Yang J., Zheng Y., Gou X. et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARSCoV-2: a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis. 2020; 94: 91–95. DOI:10.1016/j.ijid.2020.03
37. Garg S., Kim L., Whitaker M. et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019–COVID-NET, 14 states, March 1–30, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020; 69(15): 458–464 [Electronic resource]. URL: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6915e3.htm?s_cid=mm6915e3_w (date of application 28.01.2021).
38. Guan W.G., Ni Z.Y., Hu Y. et al. China Medical Treatment Expert Group for CoVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020. 382:1708–1720 DOI:10.1056/NeJMoA 2002032
39. Katsoulis, M. Laura Pasea, Alvina G. Lai, et al. Obesity During The COVID-19 Pandemic: Cause of High Risk or An Effect of Lockdown? A Population-Based Electronic Health Record Analysis In 1 958 184 Individuals. medRxiv 2020.06.22.20137182; DOI: 10.1101/2020.06.22.20137182
40. Petrilli C.M., Jones S.A., Yang J., et al. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York City. Br Med J. 2020; 369: m1966. DOI: 10.1136/bmj.m1966
41. Simonett A., Chetboun M., Poissy J., et al. High prevalence of obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus- 2 (SARS CoV-2) requiring mechanical ventilation. Obesity. 2020; 28 (7): 1195–1199 DOI: 10.1002/oby.22831.
42. Lighter J., Phillips M., Hochman S., et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. Clin Infect Dis. 2020; 71(15):896–897. DOI: 10.1093/cid/ciaa415
43. Xue T., Li Q., Zhang Q., et al. Blood glucose levels in elderly subjects with type 2 diabetes during COVID-19 outbreak: a retrospective study in a single center. medRxiv 2020.03.31.20048579; DOI: 10.1101/2020.03.31.20048579
44. Qin C., Zhou L., Hu Z. et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. Clin Infect Dis. 2020; 71 (15): 762–8. DOI: 10.1093/cid/ciaa248
45. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan. China. Lancet. 2020; 395(10223): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-673620/30183-5
46. Ryan H.D., Ravussin E., Heymsfield S. COVID- 19 and the patient with obesity-the editors speak out. Obesity (Silver Spring) 2020; 28 (5): 847. DOI: 10/1002/oby/22808/Epub2020Apr1.
47. Badawi A., Ryoo C.G. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS Co-V): a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis. 2016; 49: 129–33. DOI: 10.1016/j.ijid.20016.06.015
48. Hanff T.C., Harhay M.O., Brown T.S., et al. Is there an association between COVID-19 mortality and the renin-angiotensin system-a Call for Epidemiologic Investigations. Clin. Infect. Dis. 2020; 71(15): 870–874.DOI: 10.1093/cid/ciaa329
49. Chen C., Zhou Y., Wang DW. Et al. SARS CoV2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. Herz. 2020; 45(3): 230–232. DOI: 10.1007/s00059-020-04909-z
50. Dacal Quintas R., Tumbreiro Novoa, Alves Peterz M.T., et al. Obstructive sleep apnea in normal weight patients: characteristics and comparison with overweight and obese patients. Arch Bronconeumol. 2013; 49(12): 513–7. DOI: 10.1016/j.arbres.2013.05.005.
51. Kwong J.C., Schwartz K.L., Carrpitelli M.A., et al. Acute myocardial infarction after laboratory-controlled influenza infection. N Engl J Med. 2018; 378(4): 345–53. DOI: 10.1056/NEJMoA 1702090

И.А. Крылова*¹, В.И. Купаев¹, А.В. Лямин²¹ — ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, кафедра семейной медицины ИПО, Самара, Россия² — ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, кафедра общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, Самара, Россия

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ, ИМЕЮЩИХ ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

I.A. Krylova*¹, V.I. Kupaev¹, A.V. Ljamin²¹ — Samara State Medical University, Department of Family Medicine, Samara, Russia² — Samara State Medical University, Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Samara, Russia

Microbiological Characteristics of Intestinal Biocenosis of Ambulator Patients Having Behavioral Risk Factors for Chronic Non-Communicable Diseases

Резюме

Наиболее ранняя коррекция поведенческих факторов риска хронических неинфекционных заболеваний позволит снизить показатели преждевременной смертности населения. В настоящее время недостаточно изучена взаимосвязь измененного спектра микрофлоры кишечника при различных показателях субоптимального статуса здоровья и индекса массы тела. Находясь в состоянии субоптимального статуса здоровья, пациенты считают себя здоровыми и длительно не обращаются к врачу, что затрудняет реализацию ранних профилактических мероприятий у данной группы пациентов. **Цель.** Определить качественный и количественный состав микрофлоры кишечника до и через 1 месяц после приема метапребиотического комплекса, содержащего пищевые волокна (инулин) и олигосахариды (олигофруктозу), у амбулаторных пациентов, имеющих поведенческие факторы риска хронических неинфекционных заболеваний. **Материалы и методы.** Проведено обследование амбулаторных пациентов (114 чел.: 36 мужчин, 78 женщин в возрасте от 18 до 72 лет). Проведено обследование, включающее распрос с детализированным активным сбором жалоб (в том числе с помощью международного опросника SHSQ-25) и анамнеза и тщательный физикальный осмотр с антропометрическим исследованием. Методом MALDI-ToF масс-спектрометрии определены степень микробиотических нарушений, структура микрофлоры кишечника с идентификацией выделенных из фекалий микроорганизмов до приема и после приема курса метапребиотического комплекса при различных показателях субоптимального статуса и индекса массы тела. **Результаты.** Получены новые данные о биоценозе кишечника пациентов, считающих себя здоровыми, при различных уровнях субоптимального статуса. При применении метапребиотического комплекса, содержащего инулин и олигофруктозу, обнаружено улучшение состава микрофлоры кишечника за счет снижения частоты выделения грамотрицательных микроорганизмов (медиана степени обсемененности: от 0,45 (0,3-0,98) до 0,3 (0,21-0,7) при низких показателях субоптимального статуса и от 0,5 (0,7-1,7) до 0,31 (0,2-1,3) при высоких), и повышения частоты выделения энтерококков (медиана степени обсемененности: от 5,58 (4,16-7,0) до 6,3 (4,8-7,8) при низких показателях субоптимального статуса и от 4,5 (2,8-6,3) до 5,1 (3,8-6,4) при высоких). **Заключение.** Доказана значимость изучения микробиотического комплекса кишечника при повышении показателей субоптимального статуса здоровья и индекса массы тела у пациентов, считающих себя здоровыми, что позволит проводить наиболее раннее выявление и рациональную индивидуальную профилактику хронических неинфекционных заболеваний.

Ключевые слова: метапребиотики, факторы риска заболеваний, микробиоценоз кишечника

Конфликт интересов

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

*Контакты: Ирина Александровна Крылова, e-mail: raznoe.2009@list.ru

*Contacts: Irina A. Krylova, e-mail: mitkhat@mail.ru; raznoe.2009@list.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1757-0774>

Благодарности

Авторы выражают благодарность врачам общей практики медучреждений Самарской области

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 02.02.2021 г.

Принята к публикации 21.04.2021 г.

Для цитирования: Крылова И.А., Купаев В.И., Лямин А.В. МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ, ИМЕЮЩИХ ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(3): 217-224. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-3-217-224

Abstract

The earliest correction of behavioral risk factors for chronic non-communicable diseases will reduce the rates of premature mortality of the population. Currently, the relationship between the altered spectrum of intestinal microflora in various indicators of suboptimal health status and body mass index is not sufficiently studied. When they are in a state of suboptimal health status, patients consider themselves healthy and do not go to the doctor for a long time, which makes it difficult to implement early preventive measures in this group of patients. Goal. To determine the qualitative and quantitative composition of the intestinal microflora before and 1 month after taking a metaprebiotic complex containing dietary fiber (inulin) and oligosaccharides (oligofructose) in outpatient patients who consider themselves healthy, have behavioral risk factors for chronic non-communicable diseases or chronic non-communicable diseases in remission, and/or do not consult a doctor within the last 3 months. **Materials and methods.** Outpatient patients were examined (114 people: 36 men, 78 women aged 18 to 72 years). A survey was conducted, including a detailed active collection of complaints (including using the international SHSQ-25 questionnaire) and anamnesis, as well as a thorough physical examination with an anthropometric study. Using the MALDI-ToF mass spectrometry method, the degree of microbiotic disorders, the structure of the intestinal microflora were determined with the identification of microorganisms isolated from feces before and after taking the course of the metaprebiotic complex with various indicators of suboptimal status and body mass index. **Results.** New data were obtained on the intestinal biocenosis of patients who consider themselves healthy at different levels of suboptimal status. When using a metaprebiotic complex containing inulin and oligofructose, an improvement in the composition of the intestinal microflora was found due to a decrease in the frequency of release of conditionally pathogenic enterobacteria and other gram-negative microorganisms (median degree of contamination: from 0.45 (0.3-0.98) to 0.3(0.21-0.7) at low suboptimal status and from 0.5(0.7-1.7) to 0.31 (0.2-1.3) at high) and increase the frequency of enterococcal excretion (median degree of contamination: from 5,58 (4,16-7,0) to 6,3 (4,8-7,8) at low suboptimal status and from 0,45 (2,8-6,3) to 5,1 (3,8-6,4) at high). **Conclusion.** The importance of studying the microbiotic complex of the intestine in increasing the indicators of suboptimal health status and body mass index in patients who consider themselves healthy is proved, which will allow for the earliest detection and rational individual prevention of chronic non-communicable diseases.

Key words: *metaprebiotics, disease risk factors, the intestinal microbiota*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Acknowledgments

The authors express their gratitude to the general practitioners of medical institutions in the Samara region

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 02.02.2021

Accepted for publication on 21.04.2021

For citation: Krylova I.A., Kupaev V.I., Ljamin A.V. Microbiological Characteristics of Intestinal Biocenosis of Ambulator Patients Having Behavioral Risk Factors for Chronic Non-Communicable Diseases. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(3): 217-224. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-3-217-224

МПК — метапребиотический комплекс, ФР — факторы риска, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, SHS — субоптимальный статус

Введение

В структуре заболеваемости, ранней инвалидности и преждевременной смертности в России и других индустриально развитых странах ведущие позиции заняли социально-значимые хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) [1]. К социально-значимым ХНИЗ относят сердечно-сосудистые (гипертоническая болезнь, инфаркт миокарда, инсульт) и желудочно-кишечные заболевания (язвенная болезнь желудка, панкреатит, гепатит, дисбактериоз, нарушение функции тонкого и толстого кишечника), онкологические,

нервно-психические, болезни органов дыхания и болезни обмена веществ (атеросклероз, избыточная масса тела, ожирение) [1]. Причинами их появления стали факторы риска (ФР): нездоровый образ жизни, экономические трудности и неблагоприятная окружающая среда [2]. Многие ФР ХНИЗ взаимосвязаны и усиливают влияние друг друга, повышая вероятность развития этих заболеваний [3]. Доказана взаимосвязь измененного спектра видового и количественного состава микробиома кишечника с наличием ФР ХНИЗ [4-6]. Различные представители нормальной микрофлоры динамично

стабильно взаимодействуют с макроорганизмом, а изменения в их составе часто являются вторичными и отражают изменения баланса внутри микробиоценоза. Нарушения в микробиоценозе кишечника проявляются дисбалансом количественного и качественного состава нормобиоты, создающего условия для чрезмерного развития микромицет, условно-патогенной и патогенной флоры [7]. Эти изменения индуцируют и поддерживают наличие «провоспалительной» среды, характерной для патологических процессов доклинической стадии заболеваний [3, 5], проявляются наличием субоптимального статуса (SHS) здоровья и становятся причиной развития функциональных диспепсий и различных заболеваний [8]. Пациенты, находящиеся в состоянии SHS, считают себя здоровыми и не обращаются к врачу [9].

Ранняя диагностика и коррекция изменений микрофлоры кишечника может стать дополнительным инструментом улучшения качества жизни амбулаторных пациентов в доклинической стадии заболеваний. Доказано, что применение пробиотических препаратов (содержащих бифидо- и лактобактерии) для коррекции микрофлоры недостаточно эффективно [10, 11]; выживаемость пробиотических микроорганизмов в желудочно-кишечном тракте животных не выше 0,0001%, а лактобактерий в желудочно-кишечном тракте человека не выше 0,000000008% [12]. Доказано наличие конкуренции пробиотических бактерий за питательный субстрат с собственной микробиотой, особенно в случае назначения препаратов без учета особенностей ее видового состава [13, 14]. Применение пробиотиков после лечения антибиотиками человека не всегда способствует восстановлению его собственной микробиоты, иногда даже препятствует этому [15], что может быть обусловлено штаммоспецифичностью видов микроорганизмов экосистемы конкретного пациента. Более эффективным методом коррекции нарушений микробиоты кишечника представляется создание благоприятной среды для их обитания и полноценного питания, применяя вещества, содержащие экзометаболиты (лактат кальция) и фруктополисахариды (инулин и олигофруктоза), являющиеся для них питательной средой.

В статье представлены результаты динамического изучения показателей качественного и количественного состава микрофлоры кишечника (культурома) амбулаторных пациентов, считающих себя здоровыми, при применении метапробиотического комплекса (МПК), содержащего пищевые волокна (инулин) и олигосахариды (олигофруктоза) (СТИМ Лакс, ООО В-МИН+, Россия).

Цель

Определить качественный и количественный состав микрофлоры кишечника до и через 1 месяц после приема метапробиотического комплекса, содержащего пищевые волокна (инулин) и олигосахариды (олигофруктозу), у амбулаторных пациентов, имеющих поведенческие факторы риска хронических неинфекционных заболеваний.

Материал и методы

В исследовании приняли участие амбулаторные пациенты: 114 чел. (36 мужчин, 78 женщин в возрасте от 18 до 72 лет). Критерии включения в исследование: пациенты, считающие себя здоровыми и/или не обращавшиеся к врачу в течение последних 3 месяцев, имеющие поведенческие ФР социально значимых ХНИЗ или социально значимые ХНИЗ в стадии ремиссии, пришедшие в поликлинику по любой причине и/или приглашенные лечащим врачом общей практики на профилактический осмотр. Критерии исключения: клинически значимые нарушения здоровья (острые заболевания, ХНИЗ в стадии обострения или декомпенсированные состояния при ХНИЗ, наличие инфекционного или онкологического заболевания) и/или обращение к врачу в течение последних 3 месяцев. В соответствии с Хельсинской декларацией (1975г., 1983г., 1989г.) участники исследования ознакомлены с целями и основными положениями исследования, получено добровольное информированное согласие пациентов на медицинское исследование. Комитет по биоэтике при Самарском государственном медицинском университете (протокол № 200 от 22.05.2019) одобрил протокол исследования.

Проведено классическое клиническое обследование, включающее расспрос с детализированным активным сбором жалоб (в том числе с помощью международного опросника SHSQ-25) [9] и анамнеза и тщательный физикальный осмотр с антропометрическим исследованием (измерение роста, массы тела, окружности талии и окружности бедер). Рассчитаны ИМТ, соотношение окружность талии / окружность бедер у всех пациентов в зависимости от пола и возраста и наличия субоптимального статуса здоровья. Другие ФР ХНИЗ в данной части исследования не учитывались. Для выявления и оценки взаимосвязи ФР ХНИЗ с наличием функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта, не учитываемых в настоящее время в профилактике ХНИЗ, определен видовой состав микробиотического комплекса кишечника с идентификацией выделенных из фекалий микроорганизмов методом MALDI-ToF масс-спектрометрии. Кал в количестве 2-3 г доставлялся в лабораторию в стерильном флаконе без консерванта в течение 2 часов с момента сбора. Культивирование посевов проводили на расширенном перечне искусственных питательных сред в аэробных и анаэробных условиях. Первичный посев материала осуществлен на 5% кровяной агар, висмут-сульфитный агар, SS-агар, селективную среду для выделения облигатно анаэробных микроорганизмов, универсальную хромогенную среду, маннитоловый агар, среды для селективного выделения клостридий, лактобактерий, бифидобактерий, среду Сабуро (HiMedia, Индия). Анаэробные условия созданы с использованием газогенерирующих пакетов (Анаэрогаз, Россия). Идентификация культур проведена на приборе Microflex LT (Bruker Daltonik GmbH, Германия). Группа наблюдения — «условно здоровые» пациенты, находящиеся в состоянии субоптимального статуса. Группа сравнения — «условно здоровые» пациенты без

наличия субоптимального статуса здоровья. Определена степень микробиотических нарушений [«Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» ОСТ 91500.11.0004-2003], сравнивались относительные величины (наличия или отсутствия) отдельных групп микроорганизмов в пересчете на 1 грамм кишечного содержимого и микробное разнообразие у пациентов с низким и высоким показателем субоптимального статуса здоровья в зависимости от длительности приема МПК. Указанные показатели определялись до приема МПК и у 78 чел. из них через 1 мес. после курса (в дозе 3 таблетки в сутки в течение 2 мес.) МПК. В зависимости от длительности приема метапребиотического комплекса СТИМ Лакс выделены 3 группы пациентов: 1-я группа 61 чел. — полный курс приема МПК (2 мес.), 2-я группа 32 чел. — неполный курс (от 1 мес. до 2 мес.), 3-я группа — 21 чел. — курс менее 1 мес. Длительность приема МПК определялась желанием пациентов. Частичный или полный отказ от применения МПК связан с причинами: хорошим самочувствием (пациенты считали себя здоровыми), активной социальной жизнью и нежеланием посещать амбулатории, менять стиль жизни и принимать препарат, экономическими причинами. Рассчитаны показатели субоптимального статуса (SHS: при сумме баллов SHSQ-25 равном и более 13, определено наличие состояния субоптимального статуса, требующее дальнейшего обследования пациента) [9] и индекса массы тела (ИМТ по формуле: масса тела, в кг/рост, в м²;

степень ожирения оценивалась по критериям ВОЗ, 1997); количественные показатели видового разнообразия микробиома кишечника и его микробной нагрузки. Статистический анализ проведен с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 13,3 (Statsoft, США) с оценкой на нормальность распределения. Расчет необходимого числа наблюдений рассчитан по формуле: $N = t^2 \times \sigma^2 / \Delta^2$, где N — число наблюдений, t — доверительный коэффициент, зависящий от заданного уровня вероятности (p=95%) конечного результата, σ — среднее квадратичное отклонение, Δ — предельная ошибка. Проверка нормальности распределения по критерию Шапиро-Уилка, различия между группами оценены с помощью непараметрического анализа (критерии Манна-Уитни, Краскела — Уоллиса) с достоверностью при уровне значимости p<0,05. Клиническое исследование соответствовало принципам Закона «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61 и принципам «Надлежащей клинической практики» (Good Clinical Practice).

Результаты

Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1. В соответствии с целями и задачами исследования рассчитаны ИМТ и соотношение окружность талии / окружность бедер во всей когорте пациентов в зависимости от пола и возраста. Другие ФР ХНИЗ

Таблица 1. Общая характеристика пациентов
Table1. General characteristics of patients

Признак / Sign	SHS n=114*		Достовер- ность / Reliability**	ИМТ/ Overweight n=114*		Достовер- ность / Reliability**
	Группа сравнения / Comparison group, SHS <13 Mean + Std n=49 (Me(IQR))	Группа наблюдения / Observation group, SHS ≥13 Mean + Std n=65 (Me(IQR))		<24,9 n=61	≥25,0 n=53	
Средний возраст медиана / Age (Me(IQR)) n=114	42,0 (25,3-47,4) n=49	46,1 (34,4-62,7) n=65	z=4,15; p=0,003	47,0 (31-57) n=61	43,5 (35-57) n=53	z=3,3; p=0,007
Мужчин медиана возраст/ Male age (Me(IQR)) n=62	42,5 (32,0-58,0) n=30	48,0 (29,0-52,1) n=32	z=3,8; p=0,028	41,0 (31,0-47,0) n=48	45,6 (33,0-48,0) n=14	z=0,71; p>0,05
Женщин медиана возраст/ Women age (Me(IQR)) n=52	35,1 (23,0-49,0) n=19	44,0 (38,5-56,5) n=33	z=4,003; p=0,0004	38,5 (30,0-48,0) n=13	43,2 (24,0-51,0) n=39	z=4,74; p=0,045
Мужчин медиана соотношение окружность талии / окружность бедер / Waist-hip ratio in men (Me(IQR)) n=62	0,85 (0,83-0,92) n=30	0,94 (0,91-0,96) n=32	u=6,0; z=0,0; p=1,0	0,83 (0,80-0,87) n=48	0,93 (0,90-0,95) n=14	u=0,0; z=0,0; p=1,0
Женщин медиана соотношение окружность талии / окружность бедер / Waist-hip ratio in women (Me(IQR)) n=52	0,77 (0,75-0,89) n=19	0,82 (0,79-0,91) n=33	u=0,0; z=0,0; p=1,0	0,75 (0,67-0,79) n=13	0,95 (0,88-0,99) n=39	u=0,0; z=0,0; p=1,0

Примечание:
*n — число наблюдений
** u — критерий Манна-Уитни; z — число стандартных отклонений от среднего значения точки данных; p- уровень статистической значимости
Note:
*n — number of observations
** u — the Mann-Whitney test; z — the number of standard deviations from the average value of the data point; p- the level of statistical significance

в данной части исследования не учитывались. Повышенный ИМТ чаще наблюдался у женщин, чем у мужчин (39 чел., 34,1% и 14 чел., 12,3%, соответственно), при высоких показателях субоптимального статуса здоровья (женщины с высоким SHS — 33 чел., 28,9%; женщины с низким SHS — 19 чел., 16,7%). Достоверных отличий в группах по соотношению окружность талии / окружность бедер обнаружено не было. Известно, что чем лучше самочувствие человека, тем ниже значение субоптимального статуса здоровья, определяемого по шкале SHSQ-25. Значительная часть пациентов (65 чел., 57,0%), считающих себя здоровыми, имела повышенные значения субоптимального статуса здоровья и составила группу наблюдения. Пациенты с повышенными показателями субоптимального статуса здоровья были старше и характеризовались повышенными показателями ИМТ ($p < 0,05$).

Таблица 2. Микробный состав (медиана степени обсемененности) до и после приема МПК в зависимости от субоптимального статуса
Table 2. Microbial composition (median degree of contamination) before and after taking Mc*, depending on the suboptimal status

Признак/ Attribute		Bcero/ Total n=114 (100%)*			
		Группа сравнения / Comparison group, SHS <13 n=49 (43,0%)		Группа наблюдения / Observation group, SHS ≥13 n=65 (57,0%)	
		До приема МПК/ Before taking Mc** Mean + Std (Me(IQR))	После приема МПК/ After taking Mc** Mean + Std (Me(IQR))	До приема МПК/ Before taking Mc** Mean + Std (Me(IQR))	После приема МПК/ After taking Mc** Mean + Std (Me(IQR))
Бифидобактерии/ Bifidobacteria	p>0,05***	3,1 (2,8-3,89)	3,4 (3,1-3,9)	3,0 (2,6-3,3)	3,23 (2,5-3,34)
Лактобактерии/ Lactobacilli	p>0,05	5,3 (4,8-5,6)	5,8 (5,4-6,7)	5,5 (4,8-5,4)	5,6 (5,2-6,1)
Молочнокислый стрептококк/ Lactic acid streptococcus	p>0,05	0,1 (0,05-0,11)	0,12 (0,06-0,14)	0,08 (0,05-0,1)	0,06 (0,04-0,09)
Клостридии/ Clostridium	p>0,05	0,09 (0,03-0,1)	0,2 (0,1-0,5)	0,4(0,2-0,45)	0,6(0,4-0,9)
Эшерихии/ Escherichia	p>0,05	4,1(3,3-4,3)	5,2(3,4-6,1)	4,6(4,1-5,2)	5,3(3,9-5,4)
Условно-патогенная флора/ Opportunistic flora	p>0,05	0,8 (0,56-1,7)	0,6 (0,4-1,2)	0,9 (0,6-1,84)	0,8 (0,5-1,4)
Грамотрицательная флора/ Gram-negative flora	p<0,05	0,45 (0,3-0,98)	0,3 (0,21-0,7)	0,5(0,7-1,7)	0,31(0,2-1,3)
Золотистый стафилококк/ Staphylococcus aureus	p>0,05	0,3(0,15-0,45)	0,0	0,54(0,3-0,9)	0,0
Другие стафилококки/ Other staphylococci	p>0,05	0,2(0,0-1,1)	0,3(0,0-0,05)	0,1(0,0-1,3)	0,2(0,1-0,9)
Энтерококки/ Enterococci	p<0,05	5,58(4,16-7,0)	6,3(4,81-7,79)	4,5(2,75-6,25)	5,1(3,75-6,44)
Дрожжи/ Yeast	p>0,05	0,4(0,0-0,81)	0,3(0,0-0,5)	0,7(0,0-1,4)	0,4(0,0-1,36)
Плесневые грибы/ Mold fungi	p>0,05	0,2(0,0-0,43)	0,0	0,31(0,0-0,81)	0,0

Примечание:
*n — число наблюдений
** МПК — метапребиотический комплекс
***p — уровень статистической значимости
Note:
*n — number of observations
**Mc — Metaprebiotics complex
***p — the level of statistical significance

Показатели микробной нагрузки в исследуемых группах пациентов представлены в таблице 2. При первичном обследовании пациентов выявлен уменьшенный количественный состав популяций микроорганизмов. При сравнении микробного состава до и после приема МПК в зависимости от субоптимального статуса обнаружены достоверные отличия в группах грамотрицательной флоры, представленной неферментирующими грамотрицательными бактериями, и энтерококков. Получены данные отличия микробного разнообразия в группах пациентов в зависимости от длительности приема МПК (табл.3), не зависящие от показателей субоптимального статуса здоровья. Уже на этапе диагностики выделились 3 группы пациентов, сопоставимые по клиническим характеристикам: пациенты, максимально выполняющие рекомендации врача; пациенты,

частично выполняющие рекомендации, и пациенты, не выполняющие рекомендации по различным причинам. При использовании пациентами полного курса МПК, улучшенные микробиологические показатели сохранялись и по его окончании.

Различия показателей субоптимального статуса до и после курсового приема МПК представлены в таб-

лице 4. Выявлены достоверные различия во всех в группах пациентов: общий показатель субоптимального статуса здоровья снизился во всех возрастных группах, что указывает на улучшение показателей здоровья исследуемых. При этом наилучшие показатели получены при применении полного курса МПК в течение двух месяцев.

Таблица 3. Микробное разнообразие биоценоза кишечника в зависимости от длительности приема МПК
Table 3. Microbial diversity of intestinal biocenosis depending on the duration of Mc* intake

Показатель/ Indicator	До приема МПК/ Before taking Mc* n=114**			После приема МПК/ After taking Mc* n=114**			Достоверность / Reliability***		
	Группа 1 / Group 1. n=26	Группа 2 / Group 2 n=28	Группа 3 / Group 3 n=60	Группа 1 / Group 1. n=26	Группа 2 / Group 2 n=28	Группа 3 / Group 3 n=60	Группа 1 / Group 1. n=26	Группа 2 / Group 2 n=28	Группа 3 / Group 3 n=60
Микробное разнообразие/ Microbial diversity Mean + Std (Me(IQR))	7,8 (7,2-8,8)	9,1 (8,5-9,4)	9,2 (7,3-9,6)	8,1 (7,2-9,1)	9,45 (8,5-9,73)	9,78 (8,62-11,3)	z=0,1; p=0,93	z=4,73; p=0,042	z=4,12; p=0,003

Примечание:
* МПК — метапребиотический комплекс
** n — число наблюдений
*** z — число стандартных отклонений от среднего значения точки данных; p — уровень статистической значимости
Note:
*Mc — Metaprebiotics complex
**n — number of observations
*** z — the number of standard deviations from the average value of the data point; p — the level of statistical significance

Таблица 4. Различия показателей субоптимального статуса до и после курсового приема МПК
Table 4. Differences in suboptimal status indicators before and after the course intake of Mc*

Подгруппа/ Subgroup	SHS до курса МПК/ SHS before the Mc course Mean + Std (Me(IQR))	SHS после курса МПК/ SHS after the Mc course Mean + Std (Me(IQR))	Достоверность/ Reliability***
Все пациенты/ All patients n=114	19,3 (10,8-25,6)	11,2 (7,4-16,9)	p <0,0001
Женщины/ Women n=78	19,1 (11,4-25,8)	11,8 (8,3-17,1)	p <0,0001
Мужчины/ Men n=36	13,5 (5,9-19,7)	9,2 (7,7-14,2)	p=0,0004
Пациенты до 30 лет/ Patients under 30 years of age n=22	14,8 (9,6-17,3)	11,2 (8,7-14,6)	p=0,0052
Пациенты старше 30 лет/ Patients over 30 years of age n=91	19,5 (14,3-22,4)	11,6 (10,9-19,8)	p <0,0001
Прием МПК менее 1 мес./ Receiving Mc less than 1 month n=22	14,9 (12,5-16,8)	14,6 (12,1-16,4)	p=0,23**
Прием МПК от 1 мес. до 2 мес./ Receiving MC from 1 month to 2 months n=30	18,6 (12,7-23,4)	12,1 (8,2-15,9)	p <0,0001
Прием МПК полный курс (2 мес.)/ Admission of Mc full course (2 months) n=61	17,9 (11,8-26,1)	9,7 (6,7-13,9)	p <0,0001

Примечание:
*МПК — метапребиотический комплекс
** нет значимого отличия
*** p — уровень статистической значимости
Note:
*Mc — Metaprebiotics complex
** no significant difference
*** p — the level of statistical significance

Обсуждение

Снижение смертности от ХНИЗ в два и более раз достигается с помощью ранней диагностики, выявления и коррекции индивидуально значимых поведенческих ФР [1-3] в амбулаторных условиях. Значительная группа (57%) приглашенных врачом пациентов, считающих себя здоровыми и/или не обращающихся к врачу, имела ФР ХНИЗ и находилась в состоянии субоптимального статуса здоровья. Доказано, что повышенная масса тела является одним из важнейших ФР ХНИЗ, увеличивающих вероятность развития метаболического синдрома [2, 3]. Многочисленными исследованиями доказано влияние изменения количественного и качественного состава кишечной микрофлоры на утилизацию питательных веществ и защиту от агрессивного воздействия окружающей среды, повышая или снижая риски возникновения метаболического синдрома и развития коморбидной патологии [4-6]. Многие (45,6%) из пациентов, принявших участие в нашем исследовании, имели повышенный ИМТ с измененными количественными и качественными показателями кишечной микрофлоры. В научных исследованиях показано, что состав микробиоты кишечника может играть решающую роль в развитии ожирения [4-6], а микробиологический феномен дисбактериоза является начальным этапом формирования многих соприродных заболеваний, усугубляющим течение основного патологического процесса [15]. Имеются противоречивые сообщения о взаимосвязи между групповыми различиями в структуре микробиоты кишечника (например, представленность *Bacteroidetes* и *Firmicutes*) и ИМТ хозяина. Однако, таксономические профили имеют различные картины для тучных и худых пациентов [4-6]. В нашем исследовании обнаружены различия микробиотического статуса у амбулаторных пациентов в зависимости от их массы тела и наличия субоптимального статуса здоровья, а также выявлены отличия показателей нормы микробиоты кишечника от принятых норм. Критериями нормы кишечной флоры принято считать суммарное количество микроорганизмов, превышающее 10^7 (Р.В. Эпштейн-Литвак, Ф.Л. Вильшанская, 1970 г.) или выше 10^8 (В.М. Бондаренко и соавт., 1995 г.). Значительная группа обследованных нами пациентов (57%), находящихся в состоянии субоптимального статуса здоровья, характеризовалась по этим критериям недостаточным суммарным количеством микрофлоры (до 10^7). При применении МПК получены положительные результаты коррекции биоценоза кишечника и улучшение показателей субоптимального статуса здоровья.

Заключение

Полученные данные обнаружили качественные и количественные изменения в микрофлоре кишечника амбулаторных пациентов, считающих себя здоровыми и/или не обращающихся к врачу в течение последних 3 месяцев. Гипотеза о возможной роли

микробиома кишечника в регуляции экспрессии генов человека (в том числе генов, связанных с метаболизмом липидов, ожирением и воспалением), позволила проводить научные исследования, выявляющие участие микробиоты в патогенезе и саногенезе важнейших неинфекционных заболеваний человека [16]. Приведенными данными доказана зависимость различий микробиотического статуса амбулаторных пациентов от массы тела и наличия субоптимального статуса здоровья, что определяет необходимость наиболее ранней диагностики индивидуальных особенностей микрофлоры кишечника при активном скрининге ФР ХНИЗ и необходимость определения критериев изменений микрофлоры кишечника при наличии социально значимых ХНИЗ. Важность разработки современных стандартов нормы микробиоценоза кишечника активно обсуждается в научной литературе [16]. Репрезентативность выборки принявших участие в исследовании пациентов позволяет утверждать, что такие стандарты особенно актуальны для категории пациентов, находящихся в состоянии субоптимального статуса здоровья. В нашем исследовании доказана значимость применения полного курса МПК для длительного поддержания высокого популяционного уровня нормальной микрофлоры при нарушениях биоценоза кишечника в рамках комплексной коррекции поведенческих факторов риска при повышенных показателях субоптимального статуса здоровья, что позволит предупреждать возникновение ожирения и ассоциированных с ним заболеваний в данной категории пациентов.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией и согласны на ответственность за все аспекты работы.

Крылова И.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1757-0774>): концепция и дизайн исследования, сбор и статистическая обработка материала, написание текста статьи, редактирование, перевод резюме на английский язык, размещение статьи на сайте журнала

Купаев В.И. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2639-0003>): концепция и дизайн исследования, редактирование текста статьи

Лямин А.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5905-1895>): концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста статьи, редактирование.

Authors' contributions:

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication and agree to take responsibility for all aspects of work

Krylova I.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1757-0774>): research concept and design, data collection and statistical data processing, writing article, article editing, translation of the resume in English, placing an article on the journal site.

Kupaev V.I. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2639-0003>): concept and design of study, editing of the test article

Ljamin A.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5905-1895>): research concept and design, data collection and processing, writing article, article editing.

Список литературы/ References:

1. Global Health Estimates 2015: Deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2015. Geneva: World Health Organization; 2016. [Electronic resource]. URL: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en. (date of the application: 27 Jan 2021)
2. Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А. и др. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ. Профилактическая медицина. 2014; 5: 42–52. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11. Balanova Ju.A., Koncevaja A.V., Shal'nova S.A. i dr. Prevalence of behavioral risk factors for cardiovascular diseases in the Russian population according to the results of the ESSE study. The Russian Journal of Preventive Medicine. 2014; 5: 42–52. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11. [In Russian].
3. Kastorini C.M., Milionis H.J., Esposito K. et al. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: A metaanalysis of 50 studies and 534,906 individuals. JACC. 2011; 57: 1299–313. doi:10.1016/j.jacc.2010.09.073.
4. Tsai Y.T., Cheng P.C., Pan T.M. Anti-obesity effects of gut microbiota are associated with lactic acid bacteria. Microbiol Biotechnol. 2014; 98(1): 1–10. doi:10.1007/s00253-013-5346-3.
5. Greenblum S., Turnbaugh P.J., Borenstein E. Metagenomic systems biology of the human gut microbiome reveals topological shifts associated with obesity and inflammatory bowel disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012; 109: 594. doi:10.1073/pnas.1116053109.
6. Zupancic ML, Cantarel BL, Liu Z et al. Analysis of the gut microbiota in the old order Amish and its relation to the metabolic syndrome. PLoS One. 2012; 7(8):e43052. doi:10.1371/journal.pone.0043052
7. Аминова А.И., Абдуллаева Г.Д., Гумбатова З.Ф. и др. Эволюция развития науки от микробиоты и микробиома — к метаболому, от пробиотиков — к метабобиотикам. Вопросы практической педиатрии. 2017; 2(12): 47–57. doi: 10.20953/1817-7646-2017-2-47-57. Aminova A.I., Abdullaeva G.D., Gumbatova Z.F. i dr. Evolution of the development of science from microbiota and microbiome — to the metabolome, from probiotics — to metabiotics. 2017; 2(12): 47–57. doi: 10.20953/1817-7646-2017-2-47-57. [In Russian].
8. Bruno G, Zaccari P, Rocco G et al. Proton pump inhibitors and dysbiosis: Current knowledge and aspects to be clarified. World J Gastroenterol. 2019; 25(22): 2706–2719. doi:10.3748/wjg.v25.i22.2706.
9. Wei Wang, Yu-Xiang Yan. Suboptimal Health: a new health dimension for translational medicine. Clinical and translational medicine. 2012; 1(28): 2–6. doi:10.1186/2001-1326-1-28.
10. Health Estimates 2015: Deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2015. Geneva: World Health Organization; 2016. URL: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_regional_2000_2015/en. (date of the application: 27 Jan 2021)
11. Zmora N, Zilberman-Schapira G, Suez J et al. Personalized Gut Mucosal Colonization Resistance to Empiric Probiotics Is Associated with Unique Host and Microbiome Features. Cell. 2018; 6(174): 1388–1405. doi: 10.1016/j.cell.2018.08.041.
12. Suez J, Zmora N, Zilberman-Schapira G et al. Post-Antibiotic Gut Mucosal Microbiome Reconstitution Is Impaired by Probiotics and Improved by Autologous FMT. Cell. 2018; 6(174): 1406–1423. doi:10.1016/j.cell.2018.08.047.
13. Дармов И.В., Чичерин И.Ю., Погорельский И.П. и др. Выживаемость микроорганизмов пробиотиков в желудочно-кишечном тракте экспериментальных животных. Журнал инфектологии. 2012; 1(4): 68–74. doi:10.22625/2072-6732-2012-4-1-68-74 Darmov I.V., Chicherin I.Ju., Pogorel'skij I.P. i dr. Survival of probiotic microorganisms in the gastrointestinal tract of experimental animals. Zhurnal infektologii. 2012; 1(4): 68–74. doi:10.22625/2072-6732-2012-4-1-68-74. [In Russian].
14. Чичерин И.Ю., Погорельский И.П., Лундовских И.Г. и др. Сравнительная оценка выживаемости и приживаемости пробиотических микроорганизмов при транзите по желудочно-кишечному тракту экспериментальных животных и людей-добровольцев. Инфекционные болезни. 2016; 3(14): 37–48. doi:10.20953/1729-9225-2016-3-37-48. Chicherin I.Ju., Pogorel'skij I.P., Lundovskih I.G. i dr. Comparative assessment of the survival and survival rate of probiotic microorganisms during transit through the gastrointestinal tract of experimental animals and human volunteers. Infectious disease. 2016; 3(14): 37–48. doi:10.20953/1729-9225-2016-3-37-48. [In Russian].
15. Abbasi J. Are Probiotics Money Down the Toilet? Or Worse? JAMA. 2019; 321(7): 633–635. doi: 10.1001/jama.2018.20798.
16. Carbonero F. Human epigenetics and microbiome: the potential for a revolution in both research areas by integrative studies. Future Sci OA. 2017; 3(3): FSO207. doi: 10.4155/fsoa.2017-0046.



Уважаемые коллеги!

Поздравляем Вас с профессиональным праздником!

Ваша профессия — необходимая и важная, ваши талантливые руки дарят людям радость исцеления и вселяют надежду на дальнейшую жизнь.

Желаем, чтобы радость от занятия любимым делом приносила Вам вдохновение и стимул, чтобы каждый рабочий день был шагом в сторону профессионального роста и развития. Будьте счастливы, здоровы и успешны!

*Коллектив журнала
«Архив внутренней медицины»*

DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-3-225-228

УДК 616.72-003.77-06:616.517-085.26

В.В. Диденко, Г.А. Калашник, Ю.Ю. Карпенко, Е.Н. Харламова*

ФГБОУ ВО ВГМУ имени Н.Н. Бурденко Минздрава России,
кафедра госпитальной терапии и эндокринологии, Воронеж, Россия

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ ТЕРАПИИ АДАЛИМУМАБОМ И СЕКУКИНУМАБОМ ПАЦИЕНТКИ С ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

V.V. Didenko, G.A. Kalashnik, Ju.Ju. Karpenko, E.N. Harlamova*

State Budgetary Educational Institution of High Professional Education «Voronezh State
Medical University n.a. N.N. Burdenko» of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Department of Hospital Therapy and Endocrinology, Voronezh, Russia

Description of the Clinical Case of Adalimumab and Secukinumab Therapy of a Patient with Psoriatic Arthritis

Резюме

В данной статье рассмотрена актуальность лечения псориатического артрита генно-инженерными препаратами (адалимумабом и секукину-
мабом), а также проведен ретроспективный анализ истории болезни пациентки, получавшей данную терапию.

Ключевые слова: Псориатический артрит, генно-инженерная терапия, адалимумаб, секукинумаб

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 19.12.2020 г.

Принята к публикации 26.02.2021 г.

Для цитирования: Диденко В.В., Калашник Г.А., Карпенко Ю.Ю. и др. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ ТЕРАПИИ АДАЛИМУМАБОМ
И СЕКУКИНУМАБОМ ПАЦИЕНТКИ С ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(3): 225-228. DOI: 10.20514/2226-
6704-2021-11-3-225-228

Abstract

This article considers the relevance of treating psoriatic arthritis with genetically engineered drugs such as adalimumab and secukinumab. Also,
it conducts retrospective analysis of the medical history of the patient, who had this therapy.

Key words: psoriatic arthritis, genetically engineered drugs, adalimumab, secukinumab

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 19.12.2020

Accepted for publication on 26.02.2021

For citation: Didenko V.V., Kalashnik G.A., Karpenko Ju.Ju. et al. Description of the Clinical Case of Adalimumab and Secukinumab Therapy of a Patient
with Psoriatic Arthritis. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(3): 225-228. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-3-225-228

АДА — адалимумаб, ГИБП — генно-инженерные биологические препараты, ИЛ — интерлейкин, ЛФ — лефлуномид, МТ — метотрексат, ПсА —
псориатический артрит, ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа

*Контакты: Евгения Николаевна Харламова, e-mail: evgenya.harlamova@yandex.ru

*Contacts: Evgenija N. Harlamova, e-mail: evgenya.harlamova@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8864-7623>

Введение

В настоящее время генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) занимают важную роль в лечении ревматологических заболеваний, особенно когда речь идёт о тяжёлых пациентах, плохо поддающихся классической терапии базисными противовоспалительными средствами. Псориатический артрит (ПсА) является сложным иммуновоспалительным заболеванием, при котором поражаются позвоночник, суставы и энтезисы [1]. Значительно ухудшает качество жизни таких пациентов и то, что зачастую у одного человека может наблюдаться несколько иммуновоспалительных заболеваний, например, по данным литературы, ПсА наблюдается примерно у 30% больных с псориазом. Объясняется это тем, что при данных патологиях выявляют похожие генетические и иммунологические факторы развития, а именно генетический полиморфизм интерлейкина (ИЛ) 23R, который определяет сигнальный ИЛ 12/23-путь иммунопатогенеза. Та же причина лежит и в основе того, что ПсА и псориаз могут сочетаться со многими другими иммуновоспалительными заболеваниями, в частности, с воспалительными заболеваниями кишечника, и таким образом, ухудшать качество жизни больных и прогноз как для труда, так и для жизни. Наряду с поздним выявлением и некорректной терапией, всё это приводит к высокому уровню инвалидности среди таких пациентов [2]. Широкое применение в лечении ПсА нашли ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) [3], однако, как отмечалось выше, при ПсА в процесс зачастую вовлекаются энтезисы. Известно, что в развитии энтезитов решающую роль играет активация оси ИЛ 23/ИЛ 17. Стоит отметить, что энтезиты определенных локализаций, например, энтезит пяточной области, серьезно ограничивает двигательную активность, а терапия синтетическими базисными противовоспалительными препаратами при данных состояниях показала свою неэффективность. В таких случаях успешно применяется ингибитор ИЛ 17 А — секукинумаб [4]. Что касается ингибиторов ФНО- α , следует упомянуть об иммуногенности — свойстве влияющих на иммунный ответ белков, проявляющемся в образовании антител к препарату (АТП) и/или иммунных комплексов. Отмечается снижение иммуногенности при комбинированной терапии ингибиторами ФНО- α и метотрексатом (МТ) в сравнении с монотерапией ГИБП, притом назначение терапевтической дозы МТ позволяло в большей степени уменьшить частоту образования антител к ингибиторам ФНО- α . Если говорить конкретно об адалимумабе (АДА), то в ряде исследований иммуногенность против АДА наблюдалась в ранние сроки лечения: в 67% случаев у пациентов, позитивных по АТП, возникла в первые 280 недель терапии [5].

Цель

Оценить эффективность проводимой терапии генно-инженерными биологическими препаратами у пациентки с псориатическим артритом.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации пациентки, а также наблюдение за ней на базе кабинета генно-инженерной биологической терапии ревматологического центра Воронежской Областной Клинической Больницы № 1 (БУЗ ВО ВОКБ № 1).

Больная К, 22 года, находилась на амбулаторном приеме в ревматологическом центре ВОКБ № 1 с диагнозом: Псориатический артрит, хронический асимметричный полиартрит суставов кистей, Rg ст. 1-2; стоп, Rg ст. 2; эрозивный, двусторонний сакроилиит, Rg ст. 2 слева, 1-2 справа; коксартроз, Rg ст.1; артрит, вторичный артроз локтевого сустава справа, Rg ст. 2-3; сгибательная контрактура правого локтевого сустава, активность 2-3 на ГИБП (адалимумаб). Функциональные нарушения 2-3. Псориаз, ремиссия.

Предъявляла жалобы на постоянные боли во всех суставах, онемение пальцев кистей, стоп, отеки 1, 3 левых пястно-фаланговых суставов, боли в шейном и пояснично-крестцовом отделах позвоночника, невозможность передвижения без посторонней помощи, утреннюю скованность, не проходящую без приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). На момент осмотра самостоятельно передвигалась с трудом.

Из анамнеза заболевания выяснено, что считает себя больной с 2013г., когда появились первые симптомы заболевания. Псориазом болеет с 2012г. В ноябре 2012г. выставлен диагноз «Ювенильный хронический (псориатический) олигоартрит». До 18 лет регулярно проходила стационарное лечение в БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница № 1». С 2012г. по 2016г. получала метотрексат (МТ) в дозе 15 мг в неделю. Выраженное ухудшение отмечает с января 2017г., когда усилились боли и припухание в суставах, появилась выраженная утренняя скованность. Прием НПВП не снижал активность заболевания, сохранялся выраженный болевой синдром и нарушение функции суставов. В марте 2017г., в связи с непереносимостью МТ (выраженная тошнота, рвота после приема), была переведена на лефлуномид (ЛФ) в дозе 20 мг в сутки. В апреле 2017г. к лечению был добавлен сульфасалазин (СФ) в дозе 2 г в сутки. С 9 по 18 октября 2017г. находилась на стационарном лечении в ревматологическом отделении БУЗ ВО ВОКБ № 1. Рекомендовано направление больной на комиссию по отбору на лечение генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). 28.11.2017г. по решению врачебной комиссии БУЗ ВО ВОКБ № 1, учитывая высокую активность псориатического артрита, неэффективность ранее проводимой базисной терапии (МТ, ЛФ, СФ), наличие генерализованной энтезопатии, пациентке назначен адалимумаб (АДА) в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели подкожно. Лечение скорректировано: АДА 40мг 1раз в 2 недели, СФ 2,0г/сут до первого введения препарата АДА, ЛФ 20мг/сут длительно. В феврале 2018г. на консультации у ревматолога пациентка предъявляла жалобы на отсутствие положительного эффекта от

АДА. В мае, июле, сентябре на плановых амбулаторных приемах больная так же не отмечала положительной динамики от проводимой терапии.

Данные объективного осмотра. Общее состояние удовлетворительное. На коже множественные татуировки, псориазические высыпания волосистой части головы. При аускультации легких выслушивается везикулярное дыхание, хрипов нет. Частота дыхательных движений 15 в мин. Ритм сердца правильный, частота сердечных сокращений 68 уд/мин, артериальное давление 110/70 мм рт.ст. на обеих руках. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Стул регулярный, оформленный. Дизурических явлений нет. Status localis: боли при пальпации и умеренная деформация лучезапястных суставов, припухлость 1, 2 пястно-фалангового сустава справа. Движения в лучезапястных суставах ограничены. Положительный симптом поперечного сжатия кистей и стоп. Пальпация локтя справа болезненна. Боли при пальпации крестцово-подвздошных сочленений с обеих сторон. Сгибательная контрактура правого локтя до 30 градусов. Сгибание в правом локте также ограничено. Объем движений в позвоночнике, в тазобедренных суставах в полном объеме. На левой стопе болезненны и молоточнообразно деформированы 4 и 5 палец, больно встать на носки. Ахилловы сухожилия припухшие, болезненные при пальпации.

Пациентке рекомендовано направление на врачебную комиссию для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения. 09.10.2018г. была проведена комиссия БУЗ ВО ВОКБ № 1. С учетом высокой активности процесса, неэффективностью лечения АДА в дозе 40 мг п/к 1 раз в 2 недели и базисными препаратами (МТ, ЛФ, СФ) рекомендован перевод пациентки на препарат группы ингибиторов интерлейкина 17 — секукинумаб по схеме 150 мг п/к 1 раз в месяц, (включая инициацию препарата по схеме 150 мг п/к 0-1-2-3-4 неделя). 09.01.2019г. — инициация секукинумаба 150 мг п/к 1 раз в неделю.

03.10.2019г. пациентка К. находилась на амбулаторном приеме в ревматологическом центре ВОКБ № 1 для оценки эффективности проводимой терапии секукинумабом. Больная отмечает стабильное самочувствие, утреннюю скованность в течение 5-10 минут, болезненность в области тазобедренных суставов при физической нагрузке, при смене погоды, больше слева, периодическое онемение в шее по утрам. Объективный осмотр: состояние удовлетворительное. Передвигается самостоятельно, без опоры. Пальпация локтевого сустава справа, крестцово-подвздошного сочленения слева болезненна. Остальные суставы безболезненные. Сгибательная контрактура правого локтя до 30 градусов. Сгибание в правом локте также ограничено. На левой стопе молоточнообразно деформированы 4 и 5 пальцы. Ахилловы сухожилия безболезненны с обеих сторон, не припухшие. В анализах крови от 30 сентября 2019 г: гемоглобин 130 г/л (120-140г/л), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 6 мм/час (0-11мм/час), С-реактивный белок (СРБ) 2,26 мг/л (0-5 мг/л). Рекомендовано продолжить проводимую терапию.

Обсуждение

В данном клиническом случае была выбрана тактика замены генно-инженерного биологического препарата из группы ингибиторов фактора некроза опухоли альфа — адалимумаба на ингибитор интерлейкина 17 — секукинумаб. В результате проводимой терапии у пациентки наблюдается положительная динамика. В клинической картине — стабильное самочувствие, утренняя скованность в течение 5-10 минут, уменьшилась выраженность периферического артрита, увеличился объем движений в позвоночнике, болезненность в области тазобедренных суставов при физической нагрузке, при смене погоды, больше слева, периодическое онемение в шее по утрам, псориазических высыпаний на момент осмотра нет. Число болезненных суставов (ЧБС) снизилось с 6 до 1, число припухших суставов (ЧПС) с 4 до 1, отмечается уменьшение индекса активности заболевания (Disease Activity Score 28 — DAS 28) — с 5,3 баллов до 2,2 (что соответствует низкой активности заболевания). Нормализовались лабораторные показатели: СОЭ — с 48 мм/час (03.09.2018) до 6 мм/ч (30.09.2019), СРБ — с 11,9 мг/л (03.09.2018) до 2,26 мг/л (30.09.2019). Наблюдался эффективный и быстрый ответ на терапию: уже после первой инъекции секукинумаба пациентка почувствовала улучшение (в течение последующей недели не принимала НПВП). Быстрый ответ на терапию у данной больной совпадает с данными рандомизированных контролируемых исследований [6]. Следует подчеркнуть, за 10 месяцев лечения у пациентки не наблюдалось неблагоприятных реакций, которые бы потребовали прерывания терапии. Отсутствие эффекта на терапию ингибитором ФНО-α адалимумабом может быть связано как с первичной, так и с вторичной неэффективностью [7]. Факторами риска первичной неэффективности являются: женский пол, превалирование других воспалительных цитокинов в патогенезе заболевания, фармакокинетические особенности препарата, генетическая предрасположенность. Среди механизмов вторичной неэффективности лежит иммуногенность, которая зависит от состояния иммунной системы организма. В связи с непереносимостью МТ у данной пациентки не представлялось возможным назначение комбинированной терапии МТ+и-ФНО-α, при этом стоит отметить, что четко показанная способность метотрексата препятствовать образованию АТП не выявлена у лефлуномида, что косвенно подтверждается в данном случае в виде отсутствия эффекта от комбинированной терапии ЛЕФ+АДА. Учитывая анамнез пациентки, молодой возраст, высокую активность заболевания, а также наличие энтезитов, было принято решение перевести её не на другой препарат из группы и-ФНО-α, а на препарат из группы ингибиторов ИЛ 17. Данная тактика имела положительный результат: активность заболевания снизилась, качество жизни пациентки значительно улучшилось, трудоспособность восстановилась. Секукинумаб демонстрирует благоприятный профиль безопасности как в реальной клинической практике у больных псориазическим артритом, так и в клинических исследованиях. По данным научной литературы у пациентов с ПсА секукинумаб обеспечивает

быстрое наступление клинического эффекта уже после первой недели лечения, препятствует прогрессии структурных повреждений суставов, способствует активному регрессу энтезитов [8].

Выводы

Таким образом, можно говорить о соблюдении золотого правила в современной ревматологии «*treat to target*» — лечении до достижения цели, что и было продемонстрировано на примере данного наблюдения. Представленный клинический случай показывает высокую клиническую эффективность препарата секукинумаб в терапии больной с тяжелым течением ПСА, резистентным к стандартным методам терапии базисными препаратами и неэффективностью моноклональных антител к ФНО- α . Результаты данного клинического случая свидетельствуют о положительном влиянии секукинумаба на основные проявления ПСА: артрит, энтезит, дактилит, функциональные способности, кожные проявления. Важным условием развития такой стратегии лечения — своевременная реакция на неэффективность проводимой терапии, получение информации об иммуногенности различных ингибиторов ФНО- α и совершенствование тест-систем для определения концентрации препарата и антител к препарату (АТП) и/или иммунных комплексов.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией
Диденко В.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9169-8894>): разработка концепции и дизайна, сбор, анализ и интерпретация данных
Калашник Г.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4585-5139>): разработка концепции и дизайна, сбор, анализ и интерпретация данных
Харламова Е.Н. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8864-7623>): разработка концепции и дизайна, сбор, анализ и интерпретация данных
Карпенко Ю.Ю. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4757-2738>): обоснование и написание рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации

Contribution of Authors:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication
Didenko V.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9169-8894>): concept and design development, collection, analysis and interpretation of data
Kalashnik G.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4585-5139>): concept and design development, collection, analysis and interpretation of data
Harlamova E.N. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8864-7623>): concept and design development, collection, analysis and interpretation of data
Karpenko Ju.Ju. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4757-2738>): substantiation and writing of the manuscript, review of critical intellectual content, final approval of the manuscript for publication

Список литературы / References:

- Насонов Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология. 2017. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442616.html>. (дата обращения: 10.12.2020).
- Абдулганиева Д.И., Бакулев А.Л., Белоусова Е.А. и др. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанной иммуновоспалительной патологией (псориазом, псориатическим артритом, болезнью Крона). Современная ревматология. 2018; 12(3): 4-18. doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-4-18.

Nasonov E.L. Russian clinical guidelines. Rheumatology. 2017. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442616.html>. (Date of the application: 10.12.2020). [In Russian].

- Абдулганиева Д.И., Бакулев А.Л., Белоусова Е.А. и др. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанной иммуновоспалительной патологией (псориазом, псориатическим артритом, болезнью Крона). Современная ревматология. 2018; 12(3): 4-18. doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-4-18.
- Abdulganieva D.I., Bakulev A.L., Belousova E.A. et al. Draft interdisciplinary guidelines for diagnosis, methods for estimation of the degree of activity, for evaluation of therapeutic efficacy, and for use of biological agents in patients with concomitant immunoinflammatory diseases (psoriasis, psoriatic arthritis, Crohn's disease). Modern Rheumatology Journal. 2018; 12(3): 4-18. doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-4-18. [In Russian].
- Корецкая Т.С., Карпенко Ю.Ю. Описание клинического случая терапии цертолизумабом пегол беременной пациентки с псориатическим артритом. Материалы I межвузовской научно-практической конференции по результатам научно-исследовательской работы, выполненной в рамках практической подготовки ординаторов: «Молодежь, Наука, Медицина», 2018; 1: 70-73. Koretskaya T.S., Karpenko Yu.Yu. Description of a clinical case of certolizumab pegol therapy in a pregnant patient with psoriatic arthritis. Materials of the I interuniversity scientific and practical conference on the results of research work performed in the framework of practical training of residents: «Youth, Science, Medicine». 2018; 1: 70-73. [In Russian].
- Губарь Е.Е., Логинова Е.Ю., Коротаева Т.В. Успешное применение ингибитора интерлейкина 17 (секукинумаба) в лечении изолированного деструктивного энтезита при псориатическом артрите. Научно-практическая ревматология. 2018; 56(5): 667-670. doi: 10.14412/1995-4484-2018-667-670.
- Gubar E.E., Loginova E.Yu., Korotaeva T.V. Successful use of an interleukin 17 inhibitor (secukinumab) in the treatment of isolated destructive enthesitis in psoriatic arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018; 56(5): 667-670. doi: 10.14412/1995-4484-2018-667-670. [In Russian].
- Чичасова Н.В. Значение иммуногенности при лечении ревматических заболеваний ингибиторами фактора некроза опухоли α . Современная ревматология. 2015; 9(4): 4-12. doi: 10.14412/1996-7012-2015-4-4-12.
- Chichasova N.V. Value of immunogenicity in the TNF- α inhibitor treatment of rheumatic diseases. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2015; 9(4): 4-12. doi: 10.14412/1996-7012-2015-4-4-12. [In Russian].
- McInnes IB, Mease PJ, Ritchlin CT, et al. Secukinumab sustains improvement in signs and symptoms of psoriatic arthritis: 2-year results from the phase 3 FUTURE 2 study. Rheumatology (Oxford). 2017 Nov 1; 56(11): 1993-2003. doi: 10.1093/rheumatology/kex301.
- Нурияхметова Т.Ю., Абдулганиева Д.И. Неэффективность терапии ингибиторами фактора некроза опухоли- α и возможные пути ее преодоления. Практическая медицина. 2018; (7-2): 72-80. Nuriakhmetova T.Yu., Abdulganieva D.I. Inefficacy of tumor necrosis factor α inhibitors and potential options for its overcoming. Practical Medicine. 2018; (7-2): 72-80. [In Russian].
- McInnes I.B., Mease P.J., Kirkham B. et al. FUTURE 2 Study Group. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2015; 386 (9999): 1137-1146. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61134-5.

Е.В. Резник^{*1,2,3,4}, Т.Л. Нгуен¹, С.В. Борисовская^{1,2},
Л.В. Брылев², А.В. Желнин⁵, Н.Е. Сексяев⁶

¹ — ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

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

³ — ГБУЗ ГКБ им. В.П. Демикова ДЗМ, Москва, Россия

⁴ — ГБУЗ ГКБ № 31 ДЗМ, Москва, Россия

⁵ — ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет
имени ак. Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия

⁶ — ГБУЗ ПК «Ордена «Знак Почёта» Пермская краевая клиническая больница, Пермь, Россия

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НАСЛЕДСТВЕННОГО ТРАНСТИРЕТИНОВОГО АМИЛОИДОЗА

E.V. Reznik^{*1,2,3,4}, T.L. Nguyen¹, S.V. Borisovskaya^{1,2},
L.V. Brylev², A.V. Zhelnin⁵, N.E. Seksyayev⁶

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

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

³ — City Clinical Hospital n.a. V.P. Demikhov of Healthcare Department of Moscow, Moscow, Russia

⁴ — City Clinical Hospital № 31 of Healthcare Department of Moscow, Moscow, Russia

⁵ — Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner Ministry of Health of Russia, Perm, Russia

⁶ — Perm Regional Clinical Hospital, Perm, Russia

A Clinical Case of the Hereditary Transthyretin Amyloidosis

Резюме

Введение: транстиретиновый (ATTR) амилоидоз является тяжелым редким заболеванием с широким спектром неспецифических проявлений, в т.ч. поражением периферической нервной системы и сердца. Клинический случай: пациентку 60 лет в течение 2 лет беспокоили парестезии и слабость в дистальных отделах нижних конечностей, затрудняющая ходьбу. Первоначально симптомы рассматривались как проявление дегенеративного стеноза поясничного отдела позвоночника, выполнена декомпрессионная ламинэктомия, несмотря на которую симптоматика сохранялась. На основании данных клинического и электронейромиографического обследований, диагностирована аксональная сенсомоторная полинейропатия. При генетическом тестировании 4 членов семьи (пациентки, ее старшей сестры с сыном и дочерью) выявлен вариант нуклеотидной последовательности в четвертом экзоне гена транстиретина (*Chr18: 29178562, rs148538950, NM_000371.3:c. G368A:p. Arg123His*) в гетерозиготном состоянии. При исследовании нативных препаратов жировой клетчатки живота при окраске Конго красным и исследовании в поляризованном свете в единичных полях зрения выявлены микродепозиты амилоида, grade CR 1+ (минимальные отложения). При эхокардиографии выявлено утолщение стенок левого желудочка с нормальными конечнодиастолическим размером и объемом и сохраненной фракцией выброса, дилатацией левого предсердия, умеренной легочной гипертензией и диастолической дисфункцией типа 1. Пациентке рекомендовано начать специфическую антиамилоидную терапию — тафамидис. Заключение. У больных с поражением периферической нервной системы и утолщением стенок левого желудочка неясной этиологии необходимо комплексное обследование для своевременной диагностики и адекватной терапии амилоидной полинейропатии и кардиомиопатии.

Ключевые слова: амилоидная кардиомиопатия, амилоидоз сердца, транстиретин, транстиретиновая семейная амилоидная полинейропатия, TTR-FAP, ATTR амилоидоз, АТТР-амилоидоз

Конфликт интересов

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

Благодарности

Авторы выражают благодарность врачу-патологоанатому Степановой Е.А. за проведение гистологической верификации диагноза и врачу-терапевту Лазареву В.А. за помощь при подготовке статьи

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

*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>

Статья получена 08.01.2021 г.

Принята к публикации 20.03.2021 г.

Для цитирования: Резник Е.В., Нгуен Т.Л., Борисовская С.В. и др. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НАСЛЕДСТВЕННОГО ТРАНСТИРЕТИНОВОГО АМИЛОИДОЗА. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(3): 229-240. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-3-229-240

Abstract

Introduction: Transthyretin (ATTR) amyloidosis is a severe rare disease with wide range of characters without specific symptoms including the damage to the peripheral nervous system and cardiac involvement. **Case report:** A 60-year-old female patient represented with weakness and paresthesia in the distal parts of the lower limbs, impeding walking for 2 years. Initially, symptoms were considered as a manifestation of degenerative stenosis of the lumbar spine, decompressive laminectomy was performed but the symptoms after surgical treatment persisted. Based on data from clinical and electroneuromyographic examinations, axonal sensorimotor polyneuropathy was diagnosed. Genetic testing of the patient, her elder sister, son and daughter using the Sanger sequencing method detected a variant of the nucleotide sequence in the fourth exon of the transthyretin gene (*Chr18: 29178562, rs148538950, NM_000371.3: c.G368A: p. Arg123His*) in the heterozygous state. A subcutaneous fatty tissue biopsy of abdominal wall with a Congo red stain and polarized light examination revealed amyloid microdeposits, grade CR 1+ (minimal deposits), confirmed the diagnosis of familial ATTR-amyloidosis. Echocardiography revealed concentric left ventricular wall thickening with normal end diastolic size and volume, preserved ejection fraction, left atrial enlargement, pulmonary hypertension and type 1 diastolic dysfunction. Specific anti-amyloid therapy — tafamidis was prescribed. **Conclusion:** In patients with peripheral polyneuropathy and left ventricular hypertrophy of unknown etiology, a complex examination is necessary for the timely detection and treatment of amyloid polyneuropathy and cardiomyopathy.

Key words: *asymptomatic cardiomyopathy, cardiac amyloidosis, transthyretin, transthyretin familial amyloid polyneuropathy, TTR-FAP, ATTR amyloidosis*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Acknowledgments

The authors are grateful to the pathologist E.A. Stepanova for the histological verification of the diagnosis and the therapist V.A. Lazarev for help in preparing the article

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 08.01.2021

Accepted for publication on 20.03.2021

For citation: Reznik E.V., Nguyen T.L., Borisovskaya S.V. et al. A Clinical Case of the Hereditary Transthyretin Amyloidosis. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(3): 229-240. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-3-229-240

ATTR — транстиретиновый тип амилоидоза, АД — артериальное давление, ЛЖ — левый желудочек, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТАВИ — транскатетерная замена аортального клапана, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНсФВ — ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография

Введение

Амилоидозы представляют собой группу заболеваний, отличительным признаком которых является внеклеточное отложение в тканях и органах специфического гликопротеида (амилоида) [1]. Амилоидная инфильтрация тканей и органов может приводить к увеличению их размеров, повреждению/гибели клеток и нарушению их функционирования [2].

С клинических позиций выделяют локальные и системные (генерализованные) формы амилоидоза. Локальные формы амилоидоза характеризуются вовлечением одного органа. Для системных форм характерно вовлечение многих органов и систем организма [3].

В основу современной классификации амилоидоза положен принцип специфичности основного фибриллярного белка амилоида (в настоящее время существуют 36 различных типов амилоидоза). В названии типа амилоида первой буквой является прописная буква А, означающая слово «амилоид», за ней следует обозначение конкретного фибриллярного белка амилоида — А (амилоидный А протеин), L (легкие цепи иммуноглобулинов), TTR (транстиретин) и др. [2, 4].

Транстиретин — это белок-переносчик тироксина (Т4) и комплекса ретинолсвязывающий белок/витамин А. Транстиретин — тетрамер, состоящий из четырех одинаковых субъединиц. Около 95% транстиретинола вырабатывается в печени. <5% транстиретинола синтезируется в сосудистом сплетении головного мозга и пигментном эпителии сетчатки глаз. Менее 1% тироксина в сыворотке переносится белком транстиретином (99% тироксина переносится тироксинсвязывающим глобулином и альбумином). Основная часть циркулирующего транстиретинола является несвязанной [5-7].

ATTR-амилоидоз — форма амилоидоза, в основе патогенеза которого лежит дестабилизация (неправильное сворачивание — фолдинг) тетрамера транстиретинола, отложение в тканях неправильно свернутых мономеров транстиретинола [8]. К ATTR-амилоидозу относят семейный (мутантный, наследственный), который наследуется по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью, и системный старческий амилоидоз («дикий», то есть наиболее часто встречающийся в природной популяции фенотип, признаки которого детерминированы «нормальными» (немутантными)

аллелями, называемый «болезнь Альцгеймера в сердце»), при котором нет мутаций в гене транстиретина [2].

«Дикий» ATTR-амилоидоз поражает 20-30% лиц старше 80 лет, что указывает на существование возрастных триггеров амилоидоза, часто встречается у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ — ХСНсФВ) и дегенеративным аортальным стенозом [9].

Наследственный ATTR-амилоидоз бывает результатом мутации в гене (расположенном на 18q хромосоме и состоящем из 4 экзонов), кодирующем транстиретин, что приводит к замене аминокислот в его молекуле [10]. На сегодняшний день зарегистрировано более 140 различных мутаций в гене транстиретина, большинство из мутаций амилоидогенны, лишь около 10 считаются неамилоидогенными [10, 11]. Большинство пациентов являются гетерозиготами, поэтому в организме имеют не только мутантный, а еще нормальный немутантный транстиретин. Фенотип ATTR-амилоидоза может быть преимущественно неврологическим, преимущественно кардиологическим или смешанным. Мутация Val30Met является самой частой причиной амилоидной полинейропатии, но при позднем начале может манифестировать кардиомиопатией. Самая частая мутация при ATTR-амилоидозе в мире Val122Ile, при которой преобладает кардиологическая симптоматика, встречается у 3-4% афроамериканцев с разными клиническими проявлениями, у 10% афроамериканцев в возрасте старше 60 лет развивается ХСН. У пациентов с мутацией Thr60Ala имеется смешанный фенотип, она встречается у 1% населения Северо-Запада Ирландии [6, 12-15]. Гудкова А.Я. и соавт. обследовали 257 пациентов с ХСН в Северо-Западном регионе России, где была обнаружена относительно высокая частота мутаций (4,6%) в гене транстиретина [10]. При этом только в половине случаев, а именно при ATTR-Val30Met-амилоидозе, имела место типичная клиническая картина [10].

Длительное время наследственный ATTR-амилоидоз рассматривался как эндемичное заболевание (в Португалии, Японии, Швеции, Бразилии) с распространенностью 1/1000 человек. Постепенно сообщения о ATTR-амилоидозе стали поступать из многих стран за пределами эндемичных районов [16]. Количество пациентов в мире в настоящее время около 50 000 человек [17].

Поражение нервной системы при ATTR-амилоидозе представлено симптомами периферической нейропатии и вегетативной дисфункции [3]. Клиническая картина нейропатии обусловлена дегенерацией миелиновой оболочки нервов, а также компрессией нервных стволов отложениями амилоида и ишемией в результате амилоидных депозитов в стенках сосудов. В большинстве случаев возникает симметричная дистальная нейропатия с неуклонным прогрессированием. В дебюте поражения нервной системы наблюдаются, главным образом, сенсорные нарушения, в первую очередь болевой и температурной чувствительности, позже вибрационной и позиционной чувствительности, затем присоединяются двигательные нарушения. Трофические

расстройства проявляются снижением массы тела. Ранними симптомами нейропатии бывают парестезии или мучительные дизестезии (онемения). Нижние конечности вовлекаются в патологический процесс чаще верхних и часто вызывает проблемы с ходьбой [3]. Дисфункции вегетативной нервной системы часто манифестируют ортостатической артериальной гипотензией, иногда с обморочными состояниями, диареей, нарушением функции мочевого пузыря, импотенцией у мужчин [3]. Могут быть также признаки поражения центральной нервной системы: прогрессирующая деменция, головная боль, атаксия, судороги, спастический парез, инсультоподобные эпизоды [17].

Поражение сердца при ATTR-амилоидозе начинается с отложения амилоида в миокарде, непрерывно прогрессирует до развития ХСН, приводит к прогрессирующему снижению ФВ ЛЖ и смерти больного [7, 18]. При амилоидозе сердца могут развиваться различные нарушения ритма и проводимости: фибрилляция предсердий, наджелудочковая тахикардия, синдром преждевременного возбуждения желудочков, блокады сердца и синдром слабости синусового узла [19]. Амилоидные отложения могут возникать на клапанах сердца, приводить к развитию регургитации или стеноза клапанов. Наибольшая распространенность амилоида была обнаружена у пациентов со стенозом аортального клапана (74%), реже амилоид выявляется при митральном стенозе и недостаточности (28,6 и 29,2% соответственно), еще реже — при аортальной регургитации (10,5%) [20].

Поражение почек наблюдают и у больных с наследственным ATTR-амилоидозом [3]. Клинически амилоидная нефропатия манифестирует, как правило, изолированной протеинурией и характеризуется неуклонно прогрессирующим течением с последовательной сменой стадий: протеинурическая, нефротическая, хроническая почечная недостаточность. Нефротический синдром и большие размеры почек сохраняются даже при развитии и прогрессировании почечной недостаточности. При нефротическом синдроме часто наблюдается дефицит антитромбина III с повышением риска тромбозов [3].

Поражение желудочно-кишечного тракта часто наблюдается при амилоидозе, может проявляться тошнотой, рвотой, ранним насыщением, диареей, запорами, чередованием диареи и запоров, непреднамеренной потерей веса в связи с вторичным нарушением всасывания. Возможной причиной диареи при этом служит: 1) инфильтрация кишечной стенки амилоидом, в том числе, ворсин, и 2) дисфункция вегетативных нервных сплетений кишечника [3].

Редким, описанным при ATTR-типах проявлением амилоидоза бывает поражение глаз (помутнение стекловидного тела, приводящие к постепенной потере зрения; непроходимость слезного канала, что может привести к хронической открытоугольной глаукоме, аномалии конъюнктивальных сосудов, аномалии зрачка) [3].

Урогенитальные расстройства редко встречаются, но могут быть при ATTR-амилоидозе и проявляются у мужчин в виде эректильной дисфункции [3].

Поскольку наследственный и «дикий» АТТР-амилоидоз считаются редкими и обычно проявляются гетерогенными симптомами, сходными с симптомами других более распространенных заболеваний, диагностика их затруднена. Основным признаком амилоидоза сердца на электрокардиограмме (ЭКГ) бывает снижение вольтажа зубцов комплекса QRS ($<0,5$ мВ в отведениях от конечностей и /или $<1,0$ мВ в прекардиальных отведениях) [21]. Характерным диагностическим признаком считается сочетание низкого вольтажа на ЭКГ и эхокардиографических признаков большой массы миокарда. Предполагается, что существует истинный гипертрофический ответ миокарда на инфильтрацию транстиретином, который не наблюдается при АЛ-амилоидозе (гипертрофия ЛЖ только из-за отложения амилоида — псевдогипертрофия) [18]. Комплекс QS по крайней мере в двух грудных отведениях грудной клетки без специфических изменений реполяризации («псевдоинфарктный паттерн») можно увидеть у некоторых пациентов [3], инверсия Т или депрессия сегмента ST в боковых грудных отведениях редко, но бывает. Холтеровское мониторирование ЭКГ может выявить эпизоды желудочковой и наджелудочковой аритмии у многих бессимптомных пациентов. Другим признаком является уменьшение или отсутствие вариабельности сердечного ритма, что указывает на автономную нервную дисфункцию [21].

Наиболее адекватным методом выявления признаков амилоидной кардиомиопатии считают эхокардиографию (ЭхоКГ), с помощью которой можно диагностировать симметричное утолщение стенок желудочков (>12 мм) без причин для гипертрофии ЛЖ, особенно утолщение свободной стенки правого желудочка, нормальный размер ЛЖ во время диастолы, увеличение размера во время систолы. При гипертонической болезни толщина стенки ЛЖ >15 мм редко встречается. Поэтому, если у больных выявляются утолщение стенок желудочков без явной причины либо выраженная гипертрофия ЛЖ, даже на фоне артериальной гипертензии, несоответствие между увеличением массы ЛЖ и низким вольтажом QRS на ЭКГ должно усилить подозрение на амилоидоз сердца. При ЭхоКГ также выявляют дилатацию предсердий, утолщение клапанов с регургитацией крови, выпот в полости перикарда, признаки диастолической дисфункции миокарда (наиболее характерен рестриктивный тип нарушения диастолической функции с отношением E/A более 2), диффузный или локальный гипокинез ЛЖ [22]. Зернистость или свечение миокарда встречается довольно часто (26%), но может быть не постоянно у одного и того же больного, ФВ ЛЖ часто нормальная, но в терминальной стадии болезней она может значительно снижаться [3, 22]. Показатели ЭКГ и ЭхоКГ изолированно имеют низкую чувствительность и специфичность, что ставит вопрос о сочетании различных параметров этих методик для диагностики амилоидоза сердца. Caroll J.D. et al. предложили использование показателя отношения суммы вольтажа к площади поперечного сечения сердца как критерия скрининга амилоидной кардиомиопатии,

который с высокой вероятностью позволял диагностировать амилоидную кардиомиопатию. Это отношение также хорошо коррелирует с клиническими симптомами и летальным исходом [23]. Референсные значения этого показателя предстоит определить.

Сцинтиграфия, однофотонная эмиссионная компьютерная томография (^{99m}Tc pyrophosphate, 3,3-diphosphono-1,2-propanedicarboxylic acid (DPD) и hydroxymethylene diphosphonate — HMDP) неинвазивно с очень высокой специфичностью ($>99\%$) и достаточной чувствительностью (86%) могут использоваться для диагностики АТТР-амилоидоза, устраняют необходимость эндомиокардиальной биопсии [5, 24, 25].

Генетического тестирования у пациентов с клинической симптоматикой и семейным анамнезом достаточно для постановки диагноза АТТР-амилоидоза. Точная идентификация мутации с помощью генетического тестирования помогает оценить прогноз и эффективность терапии [24, 26]. Для подтверждения диагноза также могут использоваться биопсия с иммуногистохимическим исследованием с антителами к транстиретину.

При амилоидозе может быть повышение уровней тропонина Т/И и N-концевого предшественника мозгового натрийуретического фактора (NT-proBNP), они не являются специфичными, но степень повышения коррелирует с тяжестью амилоидоза сердца [3].

АТТР-амилоидоз сердца часто не диагностируют или ошибочно принимают за гипертрофическую кардиомиопатию или ХСНсФВ неизвестной этиологии. Истинная распространенность АТТР-амилоидоза сердца неясна и вероятно, выше, чем предполагалось ранее. Некоторые недавние исследования показывают более высокую его распространенность: у 13% пациентов с ХСНсФВ был подтвержден «дикий» тип АТТР-амилоидоза [27], у 5% пациентов с гипертрофической кардиомиопатией — мутантный тип АТТР-амилоидоза [28]. Среди 101 пациентов в возрасте 86 ± 5 лет (43% мужчины) с тяжелым симптоматическим аортальным стенозом, перенесших транскатетерную замену аортального клапана (TAVI) 13,9% пациентов имели АТТР-амилоидоз [29]. По данным Castano A. et al., 16% пациентов, перенесших TAVI (151 пациент, 84 ± 6 лет), имели АТТР-амилоидоз [30]. Этот показатель среди пациентов с аортальным стенозом в возрасте >65 лет, перенесших хирургическую замену аортального клапана составил 6% [31].

Коллеги из Heart Failure Bridge Clinic (клиники имени Дж. Гопкинса) предложили и внедрили критерии скрининга на амилоидоз сердца при ХСНсФВ, и его алгоритм диагностики:

1. Возраст ≥ 50 лет
2. Толщина межжелудочковой перегородки (Тмжп) $\geq 1,2$ см
3. ИМТ ≤ 30 кг/м²
4. Низкий вольтаж ЭКГ
5. Центральная или периферическая нейропатия, карпальный туннельный синдром

При наличии ≥ 2 из этих критериев начинали диагностический поиск для исключения/подтверждения амилоидоза сердца (рис. 1) [32].

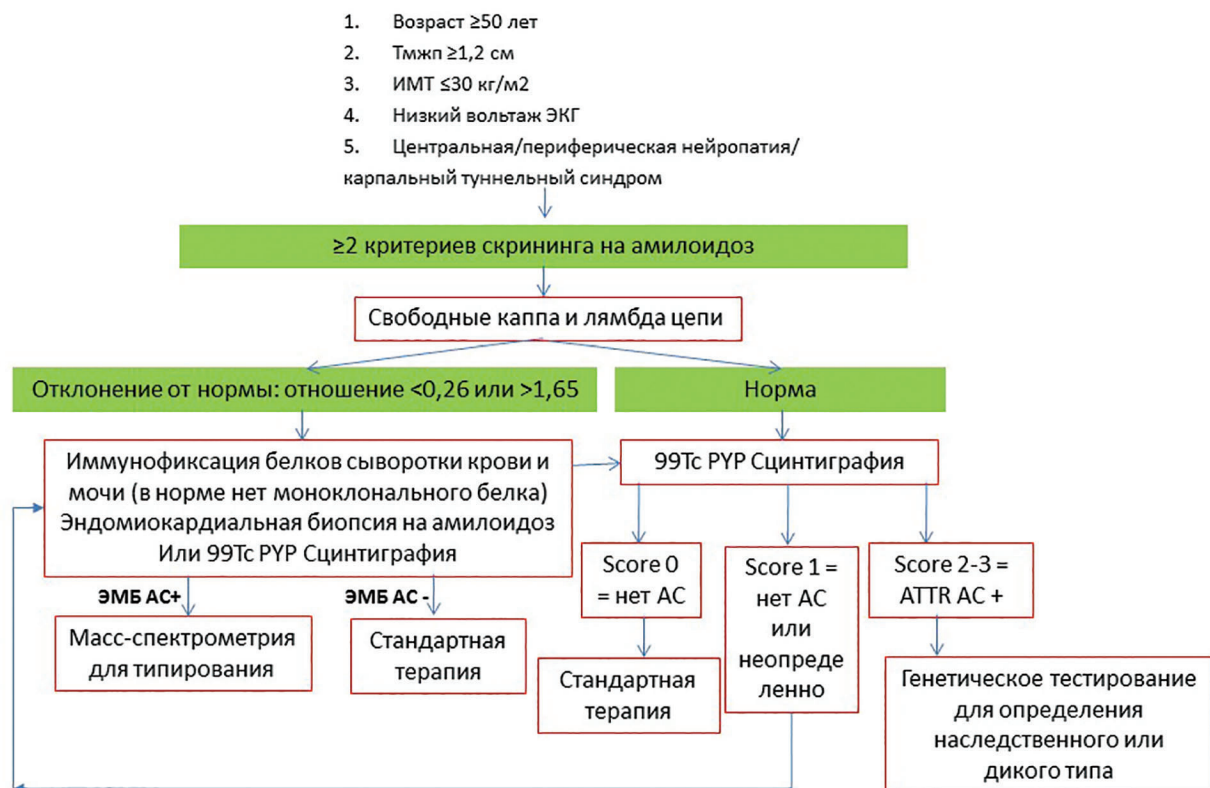


Рисунок 1. Алгоритм диагностики амилоидоза сердца при ХСНсФВ

ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; ЭМБ АС: эндомиокардиальная биопсия на амилоидоз сердца;
^{99m}Tc-PYP- ^{99m}technetium pyrophosphate [Fajardo J, Cummings A, Brown E, et al. (2019) Clinical pathway to screen for cardiac amyloidosis in heart failure with preserved ejection fraction. Amyloid 26:166–167. doi: 10.1080/13506129.2019.1583178]

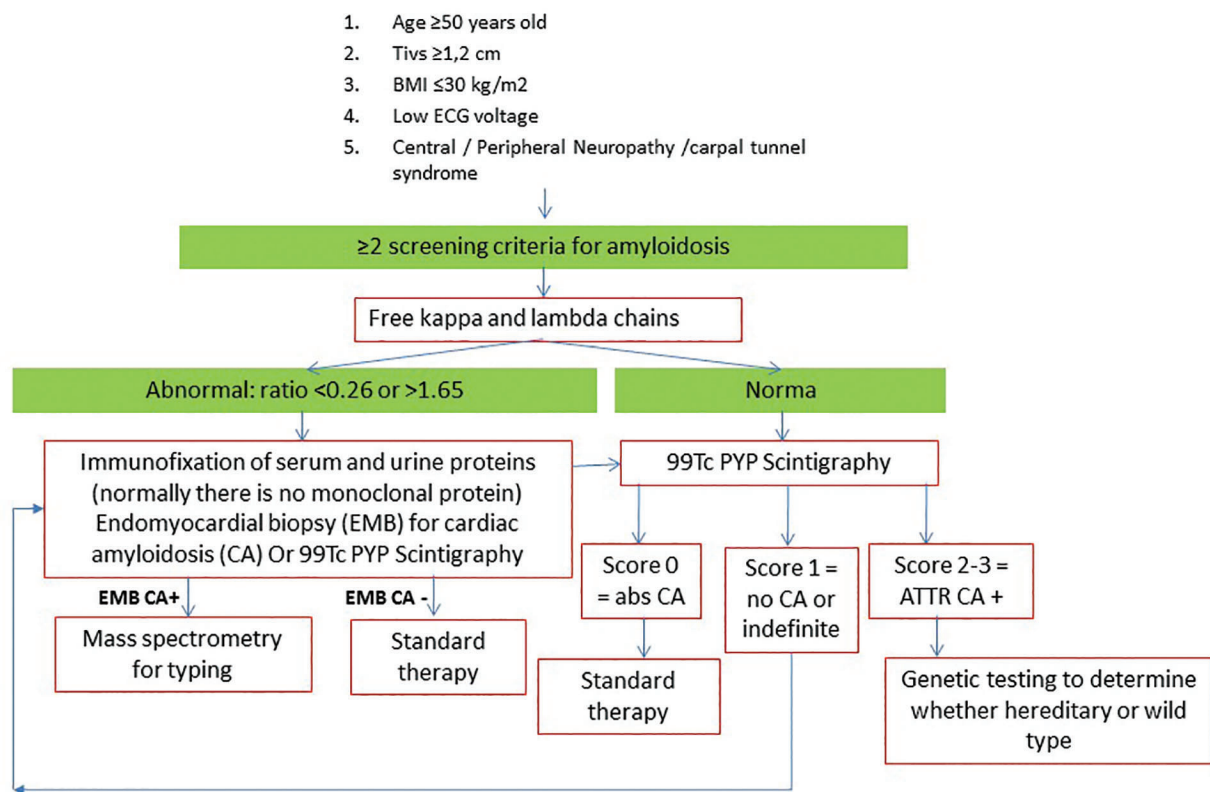


Figure 1. Algorithm for the diagnosis of heart amyloidosis in CHFSPV

CHFSPV — chronic heart failure with preserved ejection fraction; CA EMB: endomyocardial biopsy for cardiac amyloidosis; 99mTc-PYP- ^{99m}technetium pyrophosphate [Fajardo J, Cummings A, Brown E, et al. (2019) Clinical pathway to screen for cardiac amyloidosis in heart failure with preserved ejection fraction. Amyloid 26:166–167. doi: 10.1080/13506129.2019.1583178]



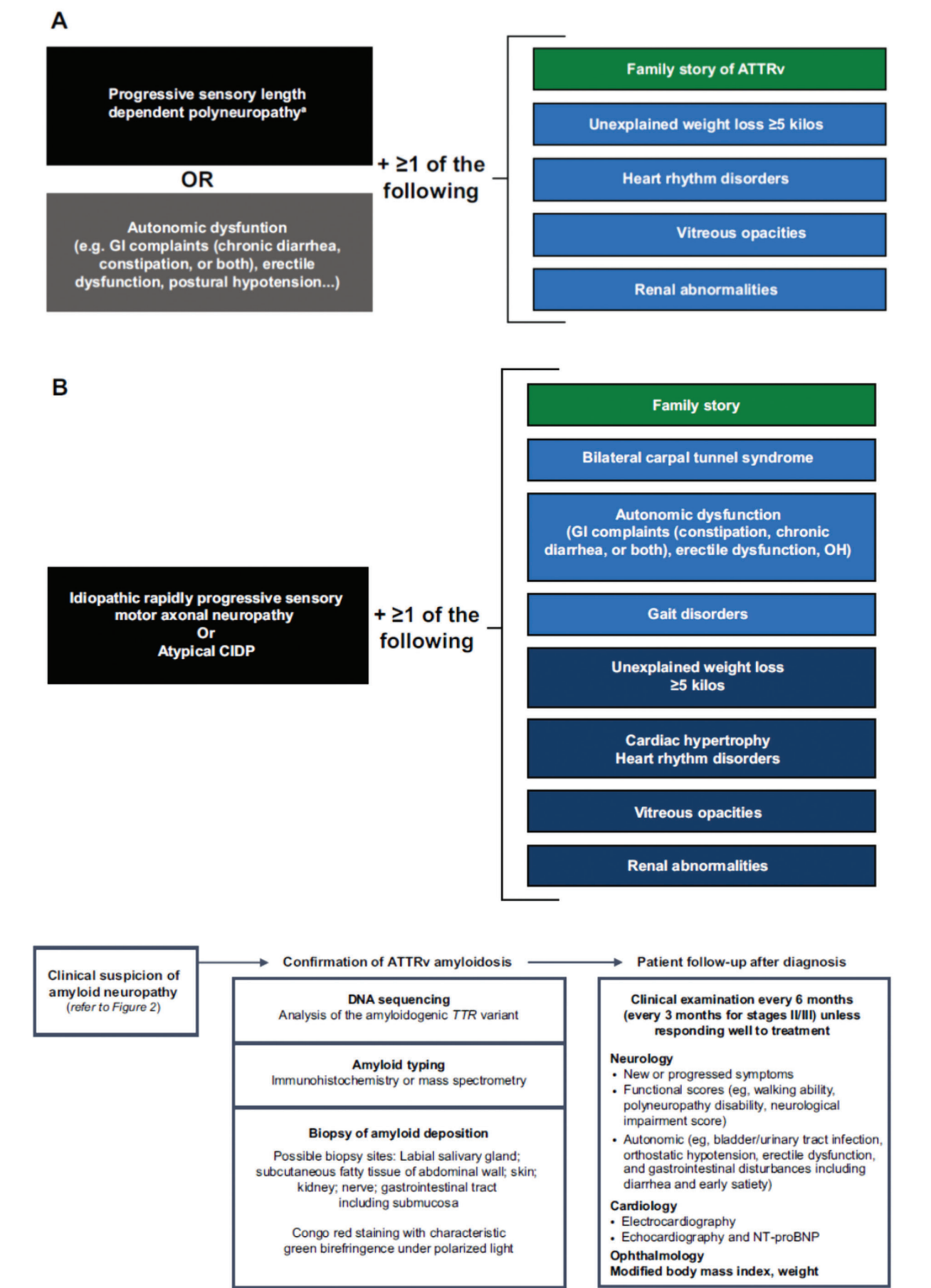


Figure 2. Suspicion index for diagnosis of ATTRv amyloidosis with PN
A — in endemic areas, B — in nonendemic areas. ATTRv hereditary transthyretin amyloid amyloidosis, CIDP chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, GI gastrointestinal, OH orthostatic hypotension. aNo diabetes, no alcohol abuse, vitamin B12 deficiency [15, 33]

Для своевременной диагностики АТТР-амилоидоза у больных с периферической полинейропатией целесообразно применение алгоритма, представленного на рисунке 2.

Средняя продолжительность жизни после появления клинической симптоматики при АТТР-амилоидозе составляет 6-12 лет, частой причиной смерти является поражение сердца. Ранее наследственный АТТР-амилоидоз считался неизлечимым заболеванием. В 1990-е годы для лечения АТТР-амилоидоза начала применяться разработана трансплантация печени, позднее в клиническую практику вошли стабилизаторы тетрамеров транстиретина (дифлунизал, тафамидис), недавно стали исследоваться препараты, влияющие на мРНК (патизиран, иносертен). В связи с этим ранняя диагностика и своевременное начало терапии становятся при АТТР-амилоидозе крайне актуальными.

Приводим описание больного с наследственным АТТР-амилоидозом, который дебютировал в виде периферической полинейропатии с развитием последующего бессимптомного поражения сердца.

Пациентку Н., жительницу Пермского края, с 58 лет начали беспокоить парестезии и в течение 2 лет нарастала слабость в дистальных отделах нижних конечностей, затрудняющая ходьбу. Из перенесенных заболеваний отмечены только детские инфекции. Артериальную гипертонию, сахарный диабет, острые нарушения мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда в анамнезе, курение, злоупотребление алкоголем, аллергические реакции в анамнезе отрицала. Признаков автономной дисфункции выявлено не было. Рост 168 см,

вес 90 кг, стабильный на протяжении последних 5 лет. Первоначально симптомы рассматривались как проявление дегенеративного стеноза поясничного отдела позвоночника, выполнена декомпрессионная ламинэктомия. В связи с сохранением после оперативного лечения симптоматики, направлена в Краевой неврологический центр. В неврологическом статусе присутствовали признаки нижнего периферического, преимущественно дистального парапареза (нарушение походки по типу «степпаж» — от фр. *steppage* — бег рысью, перонеальная, петушиная походка, атрофические изменения, снижение тонуса и мышечной силы до 4 баллов в проксимальной и до 3 баллов в дистальной мускулатуре нижних конечностей), чувствительные нарушения по полиневральному типу (симметричная поверхностная и глубокая гипестезия в дистальных отделах нижних конечностей, угнетение глубоких рефлексов, выраженный атактический синдром с сенситивным компонентом). На основании клинических данных и результатов электромиографического обследования, установлен диагноз аксональной сенсомоторной полиневропатии.

Для исключения амилоидной этиологии полиневропатии было проведено генетическое исследование пациентке, а затем ее родственникам. При генетическом тестировании у пациентки, ее старшей сестры, сына и дочери по методу секвенирования по Сэнгеру в исследуемом образце дезоксирибонуклеиновой кислоты был выявлен вариант нуклеотидной последовательности в четвертом экзоне гена транстиретина (*Chr18: 29178562, rs148538950, NM_000371.3:c.G368A:p.Arg123His*) в гетерозиготном состоянии (рис. 3).

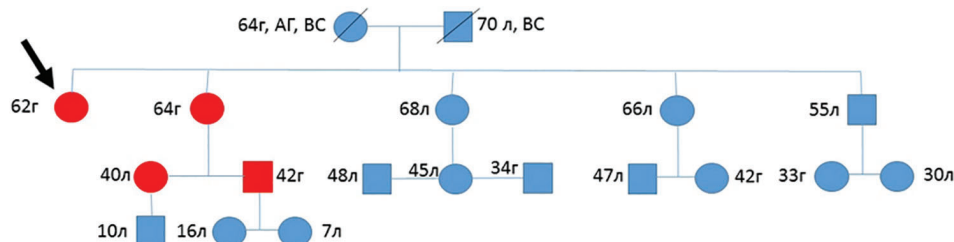


Рисунок 3. Родословная пациентки. Кругом обозначены женщины, квадратом — мужчины. Красным цветом показаны члены семьи с выявленной мутацией, голубым — необследованные (обследование запланировано). Цифрами указан возраст. АГ — артериальная гипертензия в анамнезе, ВС — внезапная смерть

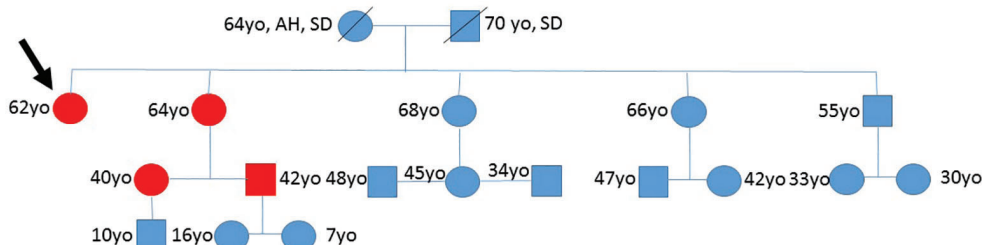


Figure 3. Pedigree of the patient. Women are indicated by a circle, men by a square. Family members with an identified mutation are shown in red, and unexamined family members are shown in blue (examination is planned). The numbers indicate the age. AH — a history of arterial hypertension, SD — sudden death, yo — years old

Результаты гистологического исследования: В биоптатах из разных отделов желудочно-кишечного тракта, при окраске Конго красным и исследовании в поляризованном свете, депозитов амилоида не выявлено. В биоптатах подкожной жировой клетчатки живота при окраске Конго красным и исследовании в поляризованном свете, выявлены микродепозиты амилоида, степень CR 1+.

На ЭКГ (рис. 4) ритм синусовый, частота сердечных сокращений (ЧСС) 68 ударов в мин., нормальное направление электрической оси сердца и нормальный вольтаж комплекса QRS (выше 5 мм в отведениях от конечностей и выше 10 мм в прекардиальных),

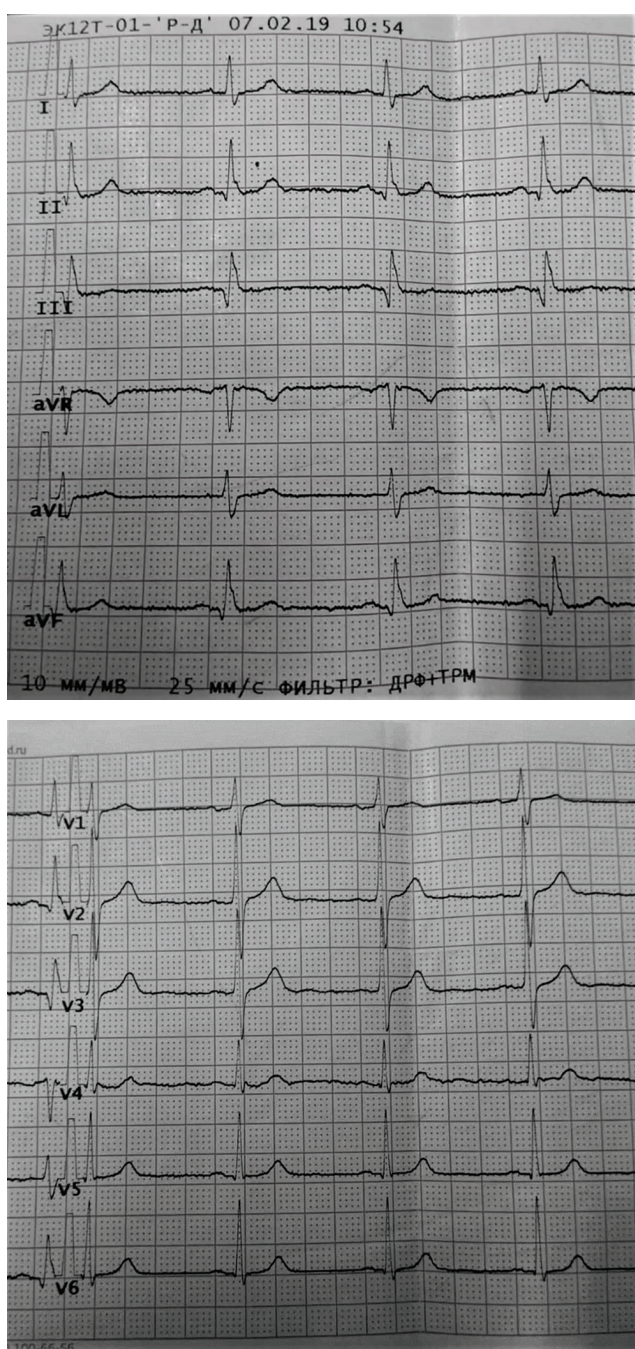


Рисунок 4. Электрокардиограмма пациентки
Figure 4. Patient's Electrocardiogram

патологический зубец q в III отведении продолжительностью 40 мс, амплитудой 0,3 мВ = $\frac{1}{2}$ R.

При Холтеровском мониторингировании ЭКГ регистрировался синусовый ритм с частотой; средняя ЧСС 79 уд/мин в течение дня, 67 уд/мин ночью и 75 уд/мин за весь период регистрации, максимальная ЧСС 145 уд/мин, минимальная 51 уд/мин; 8 желудочковых экстрасистол, 10 наджелудочковых экстрасистол, в том числе 3 по типу бигеминии, 1 парная, 1 пробежка наджелудочковой тахикардии из 3 комплексов. Паузы не зарегистрированы. За время мониторингирования зарегистрированы безболевые эпизоды горизонтальной и косонисходящей депрессии сегмента ST до -0,12 мВ продолжительностью 78 сек в дневные часы.

При суточном мониторингировании артериального давления (АД) среднее систолическое АД 115 и 112 мм рт.ст., среднее диастолическое АД 75 и 73 мм рт.ст. в дневные и ночные часы соответственно, степень ночного снижения систолического АД — 2%, диастолического АД — 3% (нондиппер).

В общем анализе крови концентрация гемоглобина 127 г/л, количество эритроцитов $4,45 \times 10^{12}/л$, тромбоцитов $303 \times 10^9/л$, лейкоцитов $6,7 \times 10^9/л$, скорость оседания эритроцитов 12 мм/час.

В биохимическом анализе крови аспартатамино-трансфераза — 21 МЕ/л (5~34), аланинаминотрансфераза — 16 МЕ/л (0~32), креатинфосфокиназа общая — 138 МЕ/л (21~215), ее МВ фракция — 14,30 МЕ/л (0,00~25,00), лактатдегидрогеназа общая — 613 МЕ/л (225~450), гаммаглутамилтранспептидаза — 20 МЕ/л (9~39), щелочная фосфатаза — 148 МЕ/л (64~306), альфа-амилаза — 76 МЕ/л (0~220), общий белок — 67 г/л (65~85), альбумин — 42 г/л (35~55), альбумин — 61,34% (54,40~69,66), альфа 1-глобулин — 3,20% (2,63~5,03), альфа 2-глобулин — 6,44% (4,87~10,48), бета 1-глобулин — 7,08% (5,35~9,19), бета 2-глобулин — 6,37% (2,38~7,11), гамма-глобулин — 15,57% (9,69~18,90), мочевая кислота — 332 ммоль/л (184~464), мочевина — 4,80 ммоль/л (2,50~8,33), креатинин — 58 мкмоль/л (53~88), железо — 21,5 мкмоль/л (9,0~30,4), ОЖСС — 51,5 мкмоль/л (44,7~80,6), натрий — 141,0 ммоль/л (130,5~156,6), калий — 4,30 ммоль/л (3,44~5,30), кальций — 2,04 ммоль/л (1,90~2,75), хлориды — 107 ммоль/л (95~110), фосфор — 1,20 ммоль/л (0,78~1,65), билирубин общий — 9,0 мкмоль/л (1,7~20,5), билирубин прямой — 2,00 мкмоль/л (0,86~5,00), с-реактивный белок — 0,9 мг/л (0,1~7,0), д-димер — 152,0 нг/мл (64,0~550,0), фибриноген — 2,26 г/л (1,80~3,50), протромбин по Квику — 103,50% (70,00~130,00), международное нормализованное отношение — 0,980 (0,850~1,150), тромбиновое время-20,8 сек (14,0~21,0), активированное частичное тромбопластиновое время — 31,20 сек (26,00~36,00).

Расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ, CKD-EPI) составила 96,2 мл/мин/1,73 м².

В общем анализе мочи патологии не выявлено.

При ультразвуковом исследовании брюшной полости и забрюшинного пространства выявлены диффузные изменения увеличенной печени

(краниокаудальный размер левой доли 120 мм, ее толщина — 74 мм, вертикальный косой размер правой доли — 172 мм, ее толщина — 130 мм), поджелудочной железы, конкременты (до 6 мм) желчного пузыря; размеры селезенки не увеличены 96×40 мм; диффузные изменения паренхимы обеих почек, киста почечного синуса левой почки; гипоехогенное (8×5 мм) образование правой нижней паращитовидной железы; диффузные изменения щитовидной железы; увеличенные лимфатические узлы шейные с обеих сторон до 13 мм, пониженной эхогенности, с толщиной коркового слоя 1 мм без признаков гиперваскуляризации при цветовом доплеровском картировании.

Несмотря на то, что у пациента не было в анамнезе артериальной гипертензии, причин для перегрузки камер сердца объемом и/или давлением, при **эхокардиографии** выявлена концентрическая гипертрофия левого желудочка с толщиной межжелудочковой перегородки 13,8 мм, задней стенки 13,8 мм, сохраненной фракцией выброса (55%), дилатацией левого предсердия (35 мл/м²), легочной гипертензией (систолическое давление в легочной артерии 38 мм рт. ст.) и диастолической дисфункцией типа 1 (в трансмитральном потоке E/A = 0,76), митральная регургитация II-ой степени, трикуспидальная регургитация II-ой степени, легочная регургитация I-ой степени.

Пациентке назначена специфическая антиамилоидная терапия тафамидисом.

Обсуждение

В данном клиническом случае заболевание дебютировало с неврологической симптоматики. Диагноз был заподозрен клинически, подтвержден при молекулярно-генетическом анализе гена транстиретина, который выявил мутацию *c.G368A:p. Arg123His* и при исследовании на амилоид биоптатов подкожной жировой клетчатки живота. Аналогичная мутация выявлена у сестры и двух племянников пациентки. Это показывает аутосомно-доминантный тип наследования. Отец и мать пациентки умерли в 70 и 64 года соответственно. В связи с проживанием в сельской местности одного из регионов РФ прижизненного обследования родителей не проводилось, точных данных аутопсии о заболеваниях и причинах смерти нет. Целесообразно проведение обследования еще двух сестер и брата пациентки для своевременной диагностики возможного амилоидоза и начала лечения.

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 [2]. При кардиологическом обследовании у описываемой пациентки выявлено утолщение стенки миокарда ЛЖ, единичные желудочковые и наджелудочковые экстрасистолы, в том числе по типу бигеминии, парные, пробежка

наджелудочковой тахикардии, безболевого эпизода депрессии сегмента ST. К сожалению, магнитно-резонансной томографии сердца и DPD-сцинтиграфия не проводились по техническим причинам. Целесообразно проведение этих процедур в последующем с оценкой динамики показателей на фоне проводимой терапии. Для этого необходимо широкое внедрение данных методов обследования повсеместно на территории Российской Федерации и включение этих методов в программы государственных гарантий для пациентов с амилоидозом. Тем не менее даже имеющихся данных достаточно для диагностики амилоидоза сердца у представленной пациентки.

Наследственный АТТР-амилоидоз — одна из самых серьезных наследственных полинейропатий с началом во взрослом возрасте и прогрессирующим течением. В эндемичных районах диагноз ставится обычно в течение 3–4 лет. У нашей пациентки с момента дебюта клинических проявлений до постановки диагноза прошло около 2 лет.

Выявленная мутация *c.G368A:p. Arg123His* встречается крайне редко. В регистре ТНАОС больных с АТТР-амилоидозом пациентов с такой мутацией не было [6, 14, 33]. Данная мутация была выявлена у 1 из 298 пациентов с утолщением миокарда ЛЖ во Франции, однако у него не было доказательств отложения амилоида в биоптатах слюнных желез, нервов и почек и при сцинтиграфии и он отказался от эндомикардиальной биопсии [28]. Это было первым описанием выявленной у описанной нами пациентки мутации (<http://amyloidosismutations.com>). До этого была описана другая амилоидогенная мутация в данном положении транстиретина *c.Arg123Ser* [34].

Заключение

Представлен случай транстиретиновой семейной амилоидной полинейропатии и амилоидоза сердца, ассоциированного с редкой мутацией *c.G368A:p. Arg123His*. Для своевременной диагностики и адекватной терапии данного заболевания необходима своего рода «амилоидонастороженность» клиницистов. Внедрение современных подходов к диагностике и терапии амилоидоза позволят улучшить качество и увеличить продолжительность жизни пациентов с этой патологией.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией
Резник Е.В. (ORCID <http://orcid.org/0000-0001-7479-418X>): описание клинического случая, обзор литературы, идея, организация работы

Нгuyen Т.Л. (ORCID <http://orcid.org/0000-0002-8856-4542>): подготовка материалов для описания клинического случая, обзор литературы, идея, организация работы

Борисовская С.В. (ORCID <https://orcid.org/0000-0007-9365-1472>): ведение больной, предоставление материалов обследований

Брылев Л.В. (ORCID <https://orcid.org/0000-0003-2314-6523>): ведение больной, предоставление материалов обследований, описание неврологического статуса

Желнин А.В. (ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1436-6145>): ведение больной, предоставление материалов обследований, описание неврологического статуса

Сексаяев Н.Е. (ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5088-2855>): ведение больной, предоставление материалов обследований, описание неврологического статуса

Author Contribution:

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

Reznik E.V. (ORCID <http://orcid.org/0000-0001-7479-418X>): case description, literature review, idea, work organization

Nguyen T.L. (ORCID <http://orcid.org/0000-0002-8856-4542>): case description, literature review

Borisovskaya S.V. (ORCID <https://orcid.org/0000-0007-9365-1472>): patient management, provision of examination materials

Brilev L.V. (ORCID <https://orcid.org/0000-0003-2314-6523>): patient management, provision of examination materials, neurological part of case description

Zhelnin A.V. (ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1436-6145>): patient management, provision of examination materials, neurological part of case description

Seksyaev N.E. (ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5088-2855>): patient management, provision of examination materials, neurological part of case description

Список литературы / References:

- Hassan W, Al-Sergani H, Mourad W, Tabbaa R. Amyloid heart disease. New frontiers and insights in pathophysiology, diagnosis, and management. *Texas Heart Institute journal*. 2005; 32(2): 178-84. PubMed PMID: 16107109; PubMed Central PMCID: PMC1163465.
- 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. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-6-430-457>
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. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-6-430-457> [in Russian].
- Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. *Клин фармакол тер*. 2020; 29(1): 13-24
Lysenko (Kozlovskaya) L.V., Rameev V.V., Moiseev S.V., et al. 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]
- Benson M.D., Buxbaum J.N., Eisenberg D.S. et al. Amyloid nomenclature 2020: update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*. 2020; 27(4): 217-22. doi: 10.1080/13506129.2020.1835263. PubMed PMID: 33100054.
- Yamamoto H., Yokochi T. Transthyretin cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and treatment. *ESC heart failure*. 2019; 6(6): 1128-39. doi: 10.1002/ehf2.12518. PubMed PMID: 31553132; PubMed Central PMCID: PMC6989279.
- Sekijima Y., Mundayat R., Ishii T. et al. The current status of the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS) in Japan. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*. 2019; 26(sup1): 61-2. doi: 10.1080/13506129.2019.1583182. PubMed PMID: 31343365.
- Maurer M.S., Bokhari S., Damy T. et al. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail*. 2019; 12(9): e006075. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006075. PubMed PMID: 31480867; PubMed Central PMCID: PMC6736650.
- Johnson S.M., Connelly S., Fearn C. et al. The transthyretin amyloidoses: from delineating the molecular mechanism of aggregation linked to pathology to a regulatory-agency-approved drug. *Journal of molecular biology*. 2012; 421(2-3): 185-203. doi: 10.1016/j.jmb.2011.12.060. PubMed PMID: 22244854; PubMed Central PMCID: PMC3350832.
- Seferovic P.M., Ponikowski P., Anker S.D. 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. doi: 10.1002/ehf.1531. PubMed PMID: 31129923.
- Гудкова А.Я., Семернин Е.Н., Полякова А.А. и др. СПЕКТР МУТАЦИЙ В ГЕНЕ ТРАНСТИРЕТИНА В КОГОРТЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ. *Трансляционная медицина*. 2016; 3(1): 34-38. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2016-3-1-34-38>
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]
- Nakase T., Yamashita T., Matsuo Y. et al. Hereditary ATTR Amyloidosis with Cardiomyopathy Caused by the Novel Variant Transthyretin Y114S (p.Y134S). *Internal medicine*. 2019; 58(18): 2695-8. doi: 10.2169/internalmedicine.2456-18. PubMed PMID: 31178489; PubMed Central PMCID: PMC6794161.
- Ando Y., Coelho T., Berk J.L. et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet journal of rare diseases*. 2013; 8: 31. doi: 10.1186/1750-1172-8-31. PubMed PMID: 23425518; PubMed Central PMCID: PMC3584981.
- Rapezzi C., Quarta C.C., Obici L. et al. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. *Eur Heart J*. 2013; 34(7): 520-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehs123. PubMed PMID: 22745357.

14. Damy T., Kristen A.V., Suhr O.B. et al. Transthyretin cardiac amyloidosis in continental Western Europe: an insight through the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS). *Eur Heart J*. 2019. doi: 10.1093/eurheartj/ehz173. PubMed PMID: 30938420.
15. Coelho T., Maurer M.S., Suhr O.B. THAOS — The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. *Current medical research and opinion*. 2013; 29(1): 63-76. doi: 10.1185/03007995.2012.754348. PubMed PMID: 23193944.
16. Adams D., Ando Y., Beirao J.M. et al. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *Journal of neurology*. 2020. doi: 10.1007/s00415-019-09688-0. PubMed PMID: 31907599.
17. Gertz M.A. Hereditary ATTR amyloidosis: burden of illness and diagnostic challenges. *The American journal of managed care*. 2017; 23(7 Suppl): S107-S12. PubMed PMID: 28978215.
18. Fontana M., Banyersad S.M., Treibel T.A. et al. Differential Myocyte Responses in Patients with Cardiac Transthyretin Amyloidosis and Light-Chain Amyloidosis: A Cardiac MR Imaging Study. *Radiology*. 2015; 277(2): 388-97. doi: 10.1148/radiol.2015141744. PubMed PMID: 25997029.
19. Резник Е.В., Степанова Е.А., Нгуен Т. и др. Ретроспективный анализ поражения сердечно-сосудистой системы у больных системным амилоидозом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20(1): 2496. Reznik E.V., Stepanova E.A., Nguyen T. et al. Retrospective analysis of cardiovascular involvement in patients with systemic amyloidosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021; 20(1): 2496. [in Russian].
20. Kristen A.V., Schnabel P.A., Winter B. et al. High prevalence of amyloid in 150 surgically removed heart valves—a comparison of histological and clinical data reveals a correlation to atheroinflammatory conditions. *Cardiovasc Pathol*. 2010; 19(4): 228-35. doi: 10.1016/j.carpath.2009.04.005. PubMed PMID: 19502085.
21. Karafiatova L., Pika T. Amyloid cardiomyopathy. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*. 2017; 161(2): 117-27. doi: 10.5507/bp.2017.001. PubMed PMID: 28145535.
22. Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. Эхокардиография в практике кардиолога. Москва: Практика. 2013; 212 с. Reznik E.V., Gendlin G.E., Storozhakov G.I. (2013) Echocardiography in the practice of a cardiologist. 2013; 212 p. [in Russian].
23. Carroll J.D., Gaasch W.H., McAdam K.P. Amyloid cardiomyopathy: characterization by a distinctive voltage/mass relation. *Am J Cardiol*. 1982; 49(1): 9-13. doi: 10.1016/0002-9149(82)90270-3. PubMed PMID: 6459025.
24. Park G.Y., Jamerlan A., Shim K.H., An S.S. Diagnostic and Treatment Approaches Involving Transthyretin in Amyloidogenic Diseases. *International journal of molecular sciences*. 2019; 20(12). doi: 10.3390/ijms20122982. PubMed PMID: 31216785; PubMed Central PMCID: PMC6628571.
25. Caobelli F., Braun M., Haaf P. et al. Quantitative (99m) Tc-DPD SPECT/CT in patients with suspected ATTR cardiac amyloidosis: Feasibility and correlation with visual scores. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*. 2020; 27(5): 1456-63. doi: 10.1007/s12350-019-01893-8. PubMed PMID: 31538322.
26. Gopal D.M., Ruberg F.L., Siddiqi O.K. Impact of Genetic Testing in Transthyretin (ATTR) Cardiac Amyloidosis. *Curr Heart Fail Rep*. 2019; 16(5): 180-8. doi: 10.1007/s11897-019-00436-z. PubMed PMID: 31520266.
27. Gonzalez-Lopez E., Gallego-Delgado M., Guzzo-Merello G. et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015; 36(38): 2585-94. doi: 10.1093/eurheartj/ehv338. PubMed PMID: 26224076.
28. Damy T., Costes B., Hagege A.A. 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): 1826-34. doi: 10.1093/eurheartj/ehv583. PubMed PMID: 26537620.
29. Scully P.R., Treibel T.A., Fontana M. et al. Prevalence of Cardiac Amyloidosis in Patients Referred for Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(4): 463-4. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.037. PubMed PMID: 29389364; PubMed Central PMCID: PMC5780297.
30. Castano A., Narotsky D.L., Hamid N. 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): 2879-87. doi: 10.1093/eurheartj/ehx350. PubMed PMID: 29019612; PubMed Central PMCID: PMC5837725.
31. Treibel T.A., Fontana M., Gilbertson J.A. et al. Occult Transthyretin Cardiac Amyloid in Severe Calcific Aortic Stenosis: Prevalence and Prognosis in Patients Undergoing Surgical Aortic Valve Replacement. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2016 Aug; 9(8): e005066. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005066. PubMed PMID: 27511979.
32. Fajardo J., Cummings A., Brown E. et al. Clinical pathway to screen for cardiac amyloidosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*. 2019; 26(sup1): 166-7. doi: 10.1080/13506129.2019.1583178. PubMed PMID: 31343333.
33. Maurer M.S., Hanna M., Grogan M. et al. Genotype and Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68(2): 161-72. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.596. PubMed PMID: 27386769; PubMed Central PMCID: PMC4940135.
34. Connors L.H., Lim A., Prokhaeva T. et al. Tabulation of human transthyretin (TTR) variants, 2003. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*. 2003; 10(3): 160-84. doi: 10.3109/13506120308998998. PubMed PMID: 14640030.
35. Conceicao I., Gonzalez-Duarte A., Obici L. et al. "Red-flag" symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Journal of the peripheral nervous system : JPNS*. 2016; 21(1): 5-9. doi: 10.1111/jns.12153. PubMed PMID: 26663427; PubMed Central PMCID: PMC4788142.

