

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

2022 год

Архивъ
• внутренней •
медицины

The Russian Archives
of Internal Medicine

TOM 12

№ 2

29 РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

2022 / 04.04 - 07.04

ONLINE

CHELOVEKILEKARSTVO.RU

Реклама

Онлайн трансляция на официальном сайте

Секретариат конгресса info@chelovekilekarstvo.ru. Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте Конгресса

www.chelovekilekarstvo.ru

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

Редакционная коллегия

Адашева Татьяна Владимировна — д.м.н., профессор, МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)

Айнабекова Баян Алькеновна — д.м.н., профессор, АО «Медицинский университет Астана» (Казахстан, Астана)

Ватутин Николай Тихонович — д.м.н., профессор, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького (Донецк, Украина)

Виноградский Борис Викторович — д.м.н., Кливлендский медицинский центр (Кливленд, США)

Гендлин Геннадий Ефимович — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Дворецкий Леонид Иванович — д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Заугольникова Татьяна Васильевна — к.м.н., доцент, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Карабиненко Александр Александрович — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Карпов Игорь Александрович — д.м.н., профессор, Белорусский государственный медицинский университет (Беларусь, Минск)

Малявин Андрей Георгиевич — д.м.н., проф., МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия)

Матвиевский Александр Сергеевич — к.м.н., доцент, Общая больница Тампы, (Тампа, США)

Медведев Владимир Эрнстович — к.м.н., доцент, Российский университет дружбы народов (Москва, Россия)

Михин Вадим Петрович — д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия)

Никитин Игорь Геннадиевич — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Никифоров Виктор Сергеевич — д.м.н., профессор, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)

Ребров Андрей Петрович — д.м.н., профессор, Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского (Саратов, Россия)

Сайфутдинов Рустам Ильхамович — д.м.н., профессор, Оренбургская государственная медицинская академия (Оренбург, Россия)

Стаценко Михаил Евгеньевич — д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия)

Супонева Наталья Александровна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующая отделением нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)

Ткачева Ольга Николаевна — д.м.н., профессор, Российский геронтологический научно-клинический центр РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Хохлачева Наталья Александровна — д.м.н., профессор, Ижевская государственная медицинская академия (Ижевск, Россия)

Чесникова Анна Ивановна — д.м.н., профессор, РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

Ягода Александр Валентинович — д.м.н., профессор, Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия)

Якушин Сергей Степанович — д.м.н., профессор, Рязанский государственный медицинский университет им. И.И. Павлова (Рязань, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бойцов Сергей Анатольевич — д.м.н., профессор, академик РАН, РКНПК Минздрава РФ (Москва, Россия)

Васюк Юрий Александрович — д.м.н., профессор, МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)

Игнатенко Григорий Анатольевич — д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького (Донецк, Украина)

Мазуров Вадим Иванович — д.м.н., профессор, академик РАН, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)

Малеев Виктор Васильевич — д.м.н., профессор, академик РАН, ЦНИИ эпидемиологии Минздрава РФ (Москва, Россия)

Насонов Евгений Львович — д.м.н., профессор, академик РАН, НИИР им. В.А. Насоновой (Москва, Россия)

Никитин Юрий Петрович — д.м.н., профессор, академик РАН, НИИ терапии СО РАН (Новосибирск, Россия)

Скворцова Вероника Игоревна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, 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 185
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 185
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)
Кочетков Андрей Валерьевич, к.м.н. (Москва, 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

Подписано в печать 10.03.2022 года
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: 10.20514/2226-6704-2022-2

THE EDITORIAL BOARD

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

The Editorial Board

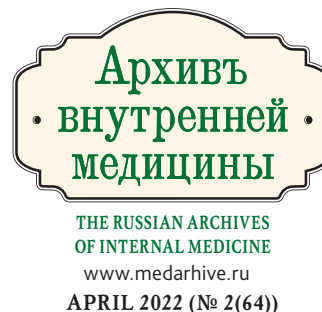
Tatiana V. Adasheva — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Bayan A. Ainabekova — Dr. Sci. (Med.), prof., Medical University of Astana (Kazakhstan, Astana)
Nikolai T. Vatutin — Dr. Sci. (Med.), prof., M. Gorky Donetsk National Medical University (Donetsk, Ukraine)
Boris V. Vinogradsky — Dr. Sci. (Med.), University Hospitals Cleveland Medical Center (Cleveland, USA)
Gennady E. Gendlin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Leonid I. Dvoretzky — Dr. Sci. (Med.), prof., the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Tatyana V. Zaigonlikova — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Alexander A. Karabinenko — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Igor A. Karpov — Dr. Sci. (Med.), prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Andrey G. Malyavin — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Alexander S. Matveevskii — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, Tampa General Hospital (Tampa, USA)
Vladimir E. Medvedev — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the People's Friendship University of Russian (Moscow, Russia)
Vadim P. Mikhin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Kursk state medical university (Kursk, Russia)
Igor G. Nikitin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Victor S. Nikiforov — Dr. Sci. (Med.), prof., the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)
Andrey P. Rebrov — Dr. Sci. (Med.), prof., the Saratov State Medical University named after I.N. Razumovsky (Saratov, Russia)
Rustam I. Saifutdinov — Dr. Sci. (Med.), prof., the Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)
Mikhail E. Statsenko — Dr. Sci. (Med.), prof., the Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)
Nataliya A. Suponeva — doctor of medical sciences, professor, member correspondent of the Russian Academy of Sciences, head of the department of neurorehabilitation and physiotherapy, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)
Olga N. Tkacheva — Dr. Sci. (Med.), prof., Russian Gerontology Clinical Research Center the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Natalia A. Hohlacheva — Dr. Sci. (Med.), prof., the Izhevsk State Medical Academy (Izhevsk, Russia)
Anna I. Chesnikova — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)
Alexander V. Yagoda — Dr. Sci. (Med.), prof., the Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)
Sergey S. Yakushin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov (Ryazan, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Sergey A. Boitsov — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Russian cardiology research and production complex, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)
Yury A. Vasyuk — Dr. Sci. (Med.), prof., the Moscow State Medical and Dental University (Moscow, Russia)
Grigory A. Ignatenko — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Donetsk National Medical University. M. Gorky (Donetsk, Ukraine)
Vadim I. Mazurov — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)
Victor V. Maleev — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, professor, the Central Research Institute for Epidemiology (Moscow, Russia)
Evgeny L. Nasonov — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, the Institute of rheumatology of the Russian Academy of Medical Science (Moscow, Russia)
Yuri P. Nikitin — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the Siberian Branch of the Russian Academy of Science (Novosibirsk, Russia)
Veronica I. Skvortsova — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Russian Ministry of Health (Moscow, Russia)
Vladimir P. Terentev — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)
Ekaterina A. Troshina — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, National medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia)
Vladimir P. Tiurin — Dr. Sci. (Med.), prof., the National medical and surgical center of N.I. Pirogov (Moscow, Russia)
Alexander L. Khokhlov — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Yaroslavl state medical university (Yaroslavl, Russia)
Evgeny V. Shliakhto — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, the Federal Almazov North-West Medical Research Centre (Saint-Petersburg, Russia)

Scientific and practical journal
for health professionals

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



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)
Andrey V. Kochetkov, Cand. Sci. (Med.), (Moscow, 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

Babiak Alina
reklama@medarhive.ru

Signed for printing on 10.03.2022
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: 10.20514/2226-6704-2022-2

СОДЕРЖАНИЕ

ЛЕКЦИИ

В.Н. Ларина, Т.А. Гайдина, А.С. Дворников, К.Е. Назимкин

Возможности обследования пациентов с подозрительными на меланому новообразованиями кожи, впервые выявленными в первичном звене здравоохранения 85

Р.Н. Мустафин

Клинические маски нейрофиброматоза 1-го типа 93

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

И.Т. Муркамилов, И.С. Сабиров, В.В. Фомин, Ж.А. Муркамова,

И.О. Кудайбергенова, Ф.А. Юсупов

Хроническая болезнь почек и злокачественные новообразования: современное состояние проблемы 104

А.Ю. Крапошина, Е.А. Собко, И.В. Демко, А.Б. Кацер,

О.В. Казмерчук, Ю.И. Абрамов

Современное представление о тяжелой бронхиальной астме 113

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

А.А. Жилина, Н.В. Ларева, Е.В. Лузина, С.М. Цвингер, Е.И. Морозова

Клиническая значимость полиморфизма гена цитохрома P4502C19(681G/A) у жителей Забайкальского края при лечении кислото-зависимых заболеваний 123

Е.С. Мазур, В.В. Мазур, Н.Д. Баженов, Ю.А. Орлов

Предикторы растворения тромбов в ушке левого предсердия у больных персистирующей неклапанной фибрилляцией предсердий 129

А.А. Маркова, М.И. Барсукова

Тактика сообщения плохих новостей в профессиональном общении врача и пациента 136

РАЗБОР КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

М.С. Бычкова, Е.В. Резник

Ведение пациента с тяжелой артериальной гипотонией на фоне терминальной сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка 143

О.Н. Денисов, Е.В. Ефремова, А.А. Нафеев

Случай полной АВ-блокады у пациента с клещевым боррелиозом 156

С 2021 ГОДА СТАТЬИ В ЖУРНАЛ ПРИНИМАЮТСЯ
ТОЛЬКО ЧЕРЕЗ РЕДАКЦИОННУЮ ПЛАТФОРМУ:

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

НОВЫЕ ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2021):

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

CONTENT

LECTURES

V.N. Larina, T.A. Gaydina, A.S. Dvornikov, K.E. Nazimkin

The Principles of Examination of Patients with Detected Melanoma Suspected Skin Neoplasm
in the Primary Health Care Stage 85

R.N. Mustafin

Clinical Masks of Neurofibromatosis Type 1 93

REVIEW ARTICLES

I.T. Murkamilov, I.S. Sabirov, V.V. Fomin, Zh.A. Murkamilova,

I.O. Kudaibergenova, F.A. Yusupov

Chronic Kidney Disease and Malignant Neoplasms: The Current State of the Problem 104

A.Yu. Kraposhina, E.A. Sobko, I.V. Demko, A.B. Katser,

O.V. Kazmerchuk, Yu.I. Abramov

Modern Understanding of Severe Bronchial Asthma 113

ORIGINAL ARTICLE

A.A. Zhilina, N.V. Lareva, E.V. Luzina, S.M. Tsvinger, E.I. Morozova

Clinical Significance of Cytochrome *P4502C19* (681G/A) Gene Polymorphism in Residents
of the Trans-Baikal Territory in Treatment of Acid-Dependent Diseases 123

E.S. Mazur, V.V. Mazur, N.D. Bazhenov, Yu.A. Orlov

Predictors of Thrombus Dissolution in the Left Atrial Appendage in Patients with Persistent
Nonvalvular Atrial Fibrillation 129

A.A. Markova, M.I. Barsukova

Tactics of Reporting Bad News in Professional Communication Between a Doctor and a Patient 136

ANALYSIS OF CLINICAL CASES

M.S. Bychkova, E.V. Reznik

Management of a Patient with Severe Hypotension and Advanced Heart Failure with Reduced
Left Ventricular Ejection Fraction 143

O.N. Denisov, E.V. Efremova, A.A. Nafeev

A Case of Complete AV Blockade in Patient with Lyme Borreliosis 156

SINCE 2021, ARTICLES IN THE JOURNAL HAVE BEEN ACCEPTED
ONLY THROUGH THE EDITORIAL PLATFORM:

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

NEW GUIDELINES OF PUBLICATION FOR AUTHORS OF ARTICLES (2021):

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

В.Н. Ларина*, Т.А. Гайдина, А.С. Дворников, К.Е. Назимкин

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

ВОЗМОЖНОСТИ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПОДОЗРИТЕЛЬНЫМИ НА МЕЛАНОМУ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ КОЖИ, ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМИ В ПЕРВИЧНОМ ЗВЕНЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

V.N. Larina*, T.A. Gaydina, A.S. Dvornikov, K.E. Nazimkin

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

The Principles of Examination of Patients with Detected Melanoma Suspected Skin Neoplasm in the Primary Health Care Stage

Резюме

В настоящее время в структуре смертности населения в Российской Федерации и ряда других странах онкологические заболевания занимают ведущие позиции среди других причин. Меланома кожи является одной из наиболее агрессивных злокачественных опухолей, с быстрым прогрессированием, нередко приводящим к летальному исходу в достаточно короткие сроки. Раннее выявление и рационально организованная маршрутизация пациентов с первично выявленной меланомой кожи в первичном звене здравоохранения направлена на снижение заболеваемости и смертности от злокачественных заболеваний, улучшение качества жизни пациентов. Результаты исследований предполагают, что увеличение заболеваемости меланомой кожи обусловлено как гипердиагностикой, так и настороженностью врачей и населения по отношению к пигментным новообразованиям кожи. В статье обсуждаются факторы риска развития меланомы кожи. Уделяется внимание современным клиническим методам прогнозирования течения меланомы кожи, поскольку данное заболевание является потенциально обратимым. Рассматриваются компьютерные методы скрининга и диагностики меланомы кожи, применимые в условиях первичного звена здравоохранения. Отдельный раздел посвящён дерматоскопии или эпилюминесцентной микроскопии, которая относится к исследованию пигментных поражений кожи с использованием поверхностной микроскопии. Представлен перечень исследований при подозрении на злокачественное новообразование кожи/меланому кожи у пациента, обратившегося за медицинской помощью в лечебно-профилактическое учреждение. Обсуждается значимость критериев алгоритма ABCDE, алгоритма «Арджензиано» в исследовании пигментных поражений кожи с дальнейшим анализом результатов искусственным интеллектом для принятия решения.

Ключевые слова: злокачественное новообразование, меланома, дерматоскопия, первичное звено здравоохранения

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 12.08.2021 г.

Принята к публикации 29.11.2021 г.

Для цитирования: Ларина В.Н., Гайдина Т.А., Дворников А.С. и др. ВОЗМОЖНОСТИ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПОДОЗРИТЕЛЬНЫМИ НА МЕЛАНОМУ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ КОЖИ, ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМИ В ПЕРВИЧНОМ ЗВЕНЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(2): 85-92. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-12-2-85-92

Abstract

Currently, in the structure of mortality in the Russian Federation and a number of other countries, oncological diseases occupy a leading position among other causes. Melanoma of the skin is one of the most aggressive malignant tumors, with rapid progression, often leading to death in a fairly

*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>

short time. Early detection and rationally organized referral of patients with diagnosed skin melanoma in primary health care settings is aimed at reducing morbidity and mortality from malignant diseases, and improving the quality of life of patients. Research results suggest that the increased incidence of skin melanoma is due to both overdiagnosis, and an increase in the alertness of doctors and the population in relation to pigmented skin formations. The article discusses the proven risk factors for the development of skin melanoma, since this disease is potentially reversible. Attention is paid to modern clinical methods for predicting the course of skin melanoma. The review article examines computer-based methods for screening and diagnosing skin melanoma, applicable in primary health care settings. A separate section is devoted to dermatoscopy or epiluminescence microscopy, which refers to the study of pigmented skin lesions using surface microscopy. A list of studies is presented in case of suspicion of a malignant neoplasm of the skin / melanoma of the skin in a patient who sought medical help at a medical and prophylactic institution. The significance of the criteria of the ABCDE algorithm, the "Argenziano" algorithm in the study of pigmented skin lesions with further analysis of the results by artificial intelligence for decision-making is discussed.

Key words: *malignant tumors, melanoma, skin, dermatoscopy, primary health care settings*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 12.08.2021

Accepted for publication on 29.11.2021

For citation: Larina V.N., Gaydina T.A., Dvornikov A.S. et al. The Principles of Examination of Patients with Detected Melanoma Suspected Skin Neoplasm in the Primary Health Care Stage. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(2): 85-92. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-12-2-85-92

ABCDE — асимметричное расположение (asymmetry) опухоли, неровность границ (irregular borders), неравномерность цвета новообразования (irregular coloration), диаметр 6 мм или более (diameter) и морфологические изменения новообразования (enlargement), CDKN2A — cyclin-dependent kinase inhibitor 2A (ингибитор циклинзависимой киназы 2A), CNN — сверточная нейронная сеть (convolutional neural networks), CPRs — Complex Regional Pain Syndrome, ДИ — доверительный интервал, МК — меланома кожи, МНК — меланоцитарный невус кожи, ОШ — отношение шансов

В последние десятилетия заболеваемость меланомой кожи (МК) в большинстве развитых стран неуклонно растет, причем значительно быстрее, чем другие виды онкологических заболеваний [1, 2]. Согласно данным статистики, за 2018 г. в Российской Федерации (РФ) в структуре онкологической заболеваемости ведущей локализацией у обоих полов является кожа (12,6% — без меланомы; 14,4% — с меланомой) [3]. На конец 2019 года в территориальных онкологических учреждениях РФ кожа сохраняется ведущей локализацией в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у обоих полов (без меланомы — 13,1%, с меланомой — 15,0%) [4].

Прирост смертности от МК у мужчин и женщин в нашей стране за период с 2008 по 2018 г. составил 11,19% [3]. Увеличение заболеваемости меланомой обусловлено как гипердиагностикой, так и настороженностью медицинского персонала и населения по отношению к пигментным новообразованиям кожи.

Продолжительность жизни пациентов с МК зависит в первую очередь от стадии опухолевого процесса, на которой было начато лечение, и неутешительная статистика в РФ свидетельствует о недостаточном развитии ранней диагностики МК. Несмотря на рост показателей активного выявления пациентов с МК в РФ в 2017 году, лишь каждый третий пациент был выявлен активно. В 2016–2017 годах показатель запущенности по МК сохранялся на уровне 19,0%, что является недопустимо высоким при визуальной локализации опухолей [5].

Увеличение заболеваемости меланомой на 4–6% в год у пациентов со светлой кожей старших возрастных групп было зарегистрировано во многих странах, включая Австралию, США и большую часть Европы [6–8]. Одновременно наблюдается значительный рост

общей пятилетней выживаемости пациентов с МК, что в значительной степени связано с ранней диагностикой и выявлением опухоли на начальных стадиях [9]. Для части пациентов прогноз при меланоме может быть благоприятный, однако заболевание оказывает значительное влияние на качество жизни [10] и расходы на здравоохранение [11].

МК является потенциально предотвратимой опухолью, поскольку имеет доказанные факторы риска развития. Наиболее значимым фактором риска развития МК является воздействие ультрафиолетового излучения на кожу [12]. К другим факторам риска относятся солнечные ожоги в детском возрасте, I и II фототипы кожи по Фитцпатрику, генетическая мутация CDKN2A, наличие 10 и более диспластических невусов или наличие более 100 множественных меланоцитарных невусов кожи, МК в анамнезе, семейные случаи меланомы [13, 14].

Раннее выявление, четко организованная маршрутизация первично выявленных пациентов с МК и своевременное лечение значительно улучшают прогноз МК. Сложность диагностики МК в первичном звене здравоохранения состоит в недостаточной квалификации врачей для дифференциальной оценки характера пигментных поражений кожи [15]. Учитывая сложившуюся ситуацию необходимо улучшать навыки врачей амбулаторно-поликлинической службы в диагностике МК [16].

Диагностика меланомы кожи

Для того, чтобы помочь отличить МК от доброкачественных пигментных новообразований кожи, был разработан ряд методов клинического прогнозирования (CPRs — Complex Regional Pain Syndrome) и компьютерных диагностических методов.

Национальный институт клинической медицины Великобритании (NICE) не рекомендует рутинное использование компьютерных диагностических инструментов при первоначальной оценке новообразований кожи, а рекомендует использование диагностического алгоритма из 7 пунктов в первичной медицинской помощи для диагностики МК. При диагностике МК врачами дерматологами, некоторые методы клинического прогнозирования CPRs продемонстрировали высокую чувствительность и специфичность [9].

При осмотре новообразования кожи наиболее часто дерматологи применяют алгоритм ABCDE, оценивающий следующие критерии: асимметричное расположение (**asymmetry**) опухоли, неровность границ (**irregular borders**), неравномерность цвета новообразования (**irregular coloration**), диаметр 6 мм или более (**diameter**) и морфологические изменения новообразования (**enlargement**). При наличии двух критериев чувствительность и специфичность алгоритма ABCDE составляет 89,3% и 65,3%, при наличии трех критериев — 65,5% и 81% [9].

Новообразования кожи могут иметь свои собственные уникальные элементы, тем не менее, существуют общие признаки, характерные для того или иного новообразования, поэтому иллюстрации можно использовать в первичной медицинской помощи как один из методов клинического прогнозирования. CPRs может использоваться самостоятельно для клинического (т.е. обследования невооруженным глазом) осмотра новообразования кожи или в сочетании с дерматоскопией.

Дерматоскопия

Дерматоскопия или эпилюминесцентная микроскопия относится к исследованию пигментных поражений кожи с использованием поверхностной микроскопии [17]. Использование дерматоскопии, в первую очередь дерматологами, повышает точность диагностики по сравнению с осмотром невооруженным глазом, поскольку позволяет визуализировать особенности, которые не видны невооруженным глазом [18]. В работе Kittler Н. с соавторами (2002) показана более высокая диагностическая точность дерматоскопии по сравнению с её отсутствием для выявления МК (ОШ 4,0 [95% ДИ 3,0 — 5,1] против ОШ 2,7 [95% доверительный интервал, ДИ 1,9 — 3,4]; $p = 0,001$) [19].

Однако эффективность дерматоскопии зависит от клинического опыта и профессионализма специалиста. Дерматологи с хорошей подготовкой в области дерматоскопии имеют более высокие показатели выявления МК по сравнению с неподготовленными дерматологами и врачами первичной медицинской помощи [20]. Согласно данным D. Piccolo с соавторами (2002) чувствительность диагностики МК с помощью дерматоскопии была выше у опытного врача дерматолога (92%) и ниже — у неопытного (69%), специфичность также была выше у опытного (99%), чем у неопытного дерматолога (94%). Авторы отметили интересный факт, что компьютерный анализ продемонстрировал большее количество ложных результатов (26%), чем манипуляции опытного (0,6%) и неопытного дерматолога (5,5%) [21].

Совершенствование программного обеспечения для компьютерного анализа злокачественности новообразований кожи в настоящий момент активно развивается, что особенно актуально в условиях пандемии, когда необходимо получить «второе мнение» дистанционно.

В последние годы появляются новые методы оценки пигментации новообразования кожи и выявления меланомы, среди которых спектрофотометрический внутрикожный анализ (Spectrophotometric intracutaneous analysis) или СИАскопия (SIAscopy), оптическая когерентная томография, конфокальная микроскопия, мультифотонная томография, электроимпедансная спектроскопия и др., требующие более активного внедрения в широкую клиническую практику [22].

Врачи первичного звена часто встречаются с подозрительными на злокачественность новообразованиями кожи, которые сложно дифференцировать от истинных злокачественных новообразований, при наличии которых пациент должен быть немедленно направлен к специалисту для верификации диагноза и лечения. В то же время врач первичного звена должен быть проинформирован о новообразованиях кожи доброкачественного характера, которые возможно наблюдать в рамках амбулаторно-поликлинической службы [15].

В РФ, в частности в Московском здравоохранении, в последние годы одной из приоритетных задач является оказание профилактической медицинской помощи населению, в том числе ранняя диагностика онкологических заболеваний и своевременное начало лечения. Разрабатываются и внедряются новые алгоритмы и образовательные проекты ранней диагностики злокачественных новообразований и маршрутизации пациентов с подозрением или впервые выявленным раком. Одним из нормативных актов, регламентирующих организацию онкологической медицинской помощи в Московском здравоохранении, является приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 15.01.2020г. № 16 «Об оказании медицинской помощи по профилю «онкология» в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы» [17].

В данном приказе утверждены перечень обследования пациента с характерными жалобами или признаками онкологического заболевания, сроки обследования и сроки консультации онколога, в случае подтверждения предварительного диагноза злокачественного новообразования (3 и 5 дней соответственно). Один из разделов приказа включает перечень жалоб/признаков злокачественного новообразования кожи/меланомы и перечень исследований при подозрении на злокачественное новообразование кожи/меланому.

Перечень жалоб/признаков злокачественного новообразования кожи/меланомы кожи, требующих дальнейшего обследования пациента, представлены ниже:

1. Пигментное образование, характеризующееся быстрым ростом.
2. Пигментное образование, характеризующееся изменением конфигурации границ.
3. Пигментное образование с появлением в пределах образования разных цветовых оттенков.
4. Зуд в области пигментного образования.

Таблица 1. Перечень исследований при подозрении на злокачественное новообразование кожи/меланому кожи
Table 1. Checklist for suspected skin malignancy / skin melanoma

N п/п	Исследование/ Investigation	Важность/ Importance	Дополнительное условие/ Additional condition
1.	Клинический анализ крови/ Clinical blood test	Да, если не проводилось за последние 14 рабочих дней/ Yes, if it was not performed during the last 14 days	Нет/No
2.	Активированное частичное тромбопластиновое время/ Activated partial thromboplastin time	Да/Yes	Нет/No
3.	Протромбиновое (тромбопластиновое) время / Prothrombin (thromboplastin) time	Да/Yes	Нет/No
4.	Антитела к вирусу гепатита С в крови/ Antibodies to the Hepatitis C virus in blood	Да/Yes	Нет/No
5.	Антиген (HBsAg) вируса гепатита В в крови, качественное исследование/ Hepatitis B virus antigen (HBsAg) in blood, qualitative study	Да/Yes	Нет/No
6.	Определение антител к бледной трепонеме в крови/ Antibodies to the Treponema pallidum in blood test	Да/Yes	Нет/No
7.	Исследование на вирус иммунодефицита человека/ Human immunodeficiency virus test	Да/Yes	Нет/No
8.	Консультация врача онколога/ Consultation with an oncologist	Да/Yes	Нет/No

5. Чувство жжения в области пигментного образования.

6. Длительно не заживающая язва кожи.

7. Болезненные и кровоточащие язвы, уплотнения, корки на поверхности кожи (особенно кожи головы, шеи).

8. Уплотнение участка кожи.

9. Красная кайма вокруг любого объемного образования.

При наличии любой жалобы пациента обязательно проведение перечня исследований, представленных в таблице 1.

В целях улучшения качества оказания медицинской помощи по ранней диагностике и лечению онкологических заболеваний, в рамках выполнения требований данного приказа, в работу ЛПУ первичной медико-санитарной помощи Москвы внедрен проект «Персональный помощник» [23]. Суть проекта заключается в оказании консультативной и логистической помощи пациентам от момента подозрения на наличие злокачественного новообразования, обследование с целью подтверждения диагноза, до постановки на учет к врачу онкологу для диспансерного наблюдения и лечения.

В настоящее время для ранней диагностики МК врачам первичного звена Московского здравоохранения доступны клинические методы исследования (невооруженным глазом) и с применением подручных оптических систем слабого увеличения (лупы). Последние были утверждены в обязательный перечень приборов врачей первичного звена и активно используются лишь в последнее пятилетие с введением в штат поликлиник врачей общей практики. В последние годы в рутинную работу врачей общей практики стали внедрять дерматоскопы. Наглядным примером является дерматоскопия, проводимая врачом-терапевтом/врачом общей практики при наличии подозрительных кожных новообразований в рамках комплексного обследования пациентов в павильонах «Здоровая Москва».

Несмотря на то, что в последнее время в российском здравоохранении особое внимание уделяется ранней диагностике злокачественных новообразований кожи в первичном звене, встречаемость запущенности МК сохраняется на высоком уровне [5].

В первую очередь это связано с низкой компетентностью врачей первичного звена в области новообразований кожи. Недостаточное количество уделенного времени вопросам онкодерматологии при первичной подготовке и постдипломном образовании врачей терапевтов/врачей общей практики, небольшой опыт работы с пациентами, страдающими МК — все это сказывается на своевременной верификации злокачественных новообразований кожи [24].

Диагностика новообразования кожи на примере обследования пациента в первичном звене здравоохранения

Представленный ниже пример обследования пациента свидетельствует о возможности своевременной диагностики новообразований кожи в первичном звене здравоохранения с последующей маршрутизацией для оказания незамедлительной специализированной медицинской помощи.

При осмотре в рамках диспансеризации в одной из поликлиник г. Москвы у пациента Н. на коже спины выявлено возвышающееся над поверхностью неизменной кожи объемное новообразование 7 мм в диаметре, округлой формы, с четкими границами, светло-коричневого цвета с незначительной полихромией, неровной поверхностью.

Проведена консультация доцентом кафедры поликлинической терапии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова. В рамках приема были сделаны макроснимок новообразования кожи (Рис.1, А)

и дерматоскопический микроснимок (Рис. 1, В) с использованием оптического устройства Handyscope с 20-кратным увеличением (FotoFinder; Германия) сопряженного со смартфоном под управлением мобильного приложения Handyscope3. В данном приложении искусственный интеллект представляет из себя сверточную нейронную сеть (convolutional neural networks, CNN), которая обучена на более чем 100 000 микроснимков новообразований кожи с гистологически подтвержденным диагнозом и оптимально подходит для скрининговой диагностики в первичном звене здравоохранения [25]. CNN способна выстраивать собственные алгоритмы принятия решений при анализе изображений и показывает лучшую специфичность и чувствительность по сравнению с дерматологами, имеющими начальный (до 2 лет) и средний (до 5 лет) опыт в дерматоскопической оценке [25]. Handyscope является удобным портативным устройством, позволяющим не только делать качественные снимки новообразований кожи и анализировать их CNN, но и отправлять их по e-mail через приложение Handyscope3 для оперативного обсуждения клинического случая с авторитетными специалистами узкого профиля, что особенно важно для врачей первичного звена и развития телемедицины в целом.

У пациента Н. компьютерный анализ CNN в мобильном приложении Handyscope3 показал высокий риск злокачественности новообразования (красная зона 0,93) (Рис.1, С). Пациент был направлен к онкологу для определения дальнейшей тактики лечения.

В условиях продолжающейся пандемии Covid-19 возможность фиксировать изображение меланоцитарного невуса кожи (МНК) с последующим занесением макроснимка и дерматоскопического микроснимка

в электронную карту пациента для дальнейшего анализа и дистанционного консультирования особенно актуальна. Зарубежные коллеги широко используют возможности теледерматоскопических консультаций. Так Zink A. с соавторами в пилотном исследовании сравнили точность результатов теледерматоскопических консультаций с последующим гистологическим исследованием МНК. Макроснимки и дерматоскопические микроснимки МНК были сделаны пятью врачами-ординаторами у 26 пациентов с помощью мобильного телефона и прилагаемой оптической системы Handyscope, а полученные изображения были оценены опытным дерматологом. В результате дистанционной телеконсультации было принято решение об иссечении и гистологическом исследовании 23% МНК из обследованных. Соответствие диагнозов, поставленных дистанционно по макроснимкам и дерматоскопическим микроснимкам с гистологическим исследованием составило 92,3%. Важно, что макроснимки и дерматоскопические микроснимки МНК могут быть сделаны не только специалистами узкого профиля, но и врачами первичного звена, а анализ полученных изображений можно использовать как для скрининга МК, так и для дистанционных консультаций по дальнейшей тактике ведения пациентов. Мобильная теледерматоскопия может быть альтернативой клиническому обследованию специалиста узкого профиля [26].

Безусловно, занесение макроснимка и дерматоскопического микроснимка МНК в электронную карту пациента для последующего компьютерного анализа CNN и/или для дистанционных консультаций в рамках телемедицины, может стать хорошим инструментом для ранней диагностики МК врачами первичного звена.

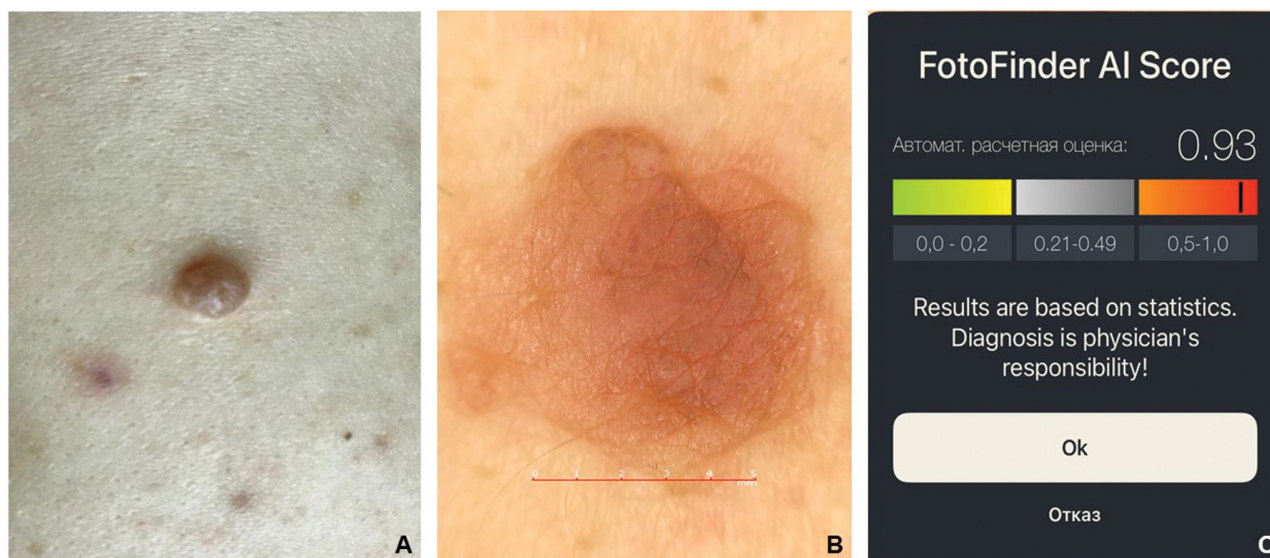


Рисунок 1. А — макроснимок новообразования на коже спины

В — дерматоскопический микроснимок новообразования на коже спины

С — оценка дерматоскопического микроснимка новообразования искусственным интеллектом

Figure 1. А — macro view of a neoplasm on the back skin

В — dermoscopic micrograph of a neoplasm on the back skin

С — assessment of a dermoscopic micrograph of the neoplasm by artificial intelligence

Перспективы улучшения диагностики меланомы кожи в условиях первичного звена здравоохранения

Следует уделить особое внимание повышению оснащенности кабинетов врачей первичного звена дерматоскопиями и методическим материалом (иллюстрациями новообразований кожи, клиническими рекомендациями, методами клинического прогнозирования) [27].

Оптимизация маршрутизации пациентов с подозрением на злокачественные новообразования, в том числе МК, оказывает существенное влияние на сроки постановки диагноза, позволяет сократить время постановки диагноза, повысить его точность и быстрее начать лечение [23].

При подозрении на МК, нередко врачи первичного звена направляют пациентов не к онкологу, а к дерматологу с целью определения дальнейшей тактики обследования пациента, что увеличивает время постановки диагноза и начала лечения. Направление на биопсию только после консультации врачом онкологом, отсутствие возможности взятия биопсии у пациента с подозрением на МК непосредственно в районном онкодиспансере по месту прикрепления пациента, также увеличивает сроки постановки диагноза и часто является одной из ключевых проблем, которая на примере организации онкологической помощи в московском здравоохранении в рамках нового московского стандарта оказания онкологической помощи, решена организацией многопрофильных онкологических центров с полным спектром клинических возможностей. В данных центрах происходит диагностика, хирургическое лечение, лекарственная терапия и диспансерное наблюдение за пациентами с онкологической патологией. За каждым центром закреплено население одного или двух административных округов Москвы. Таким образом, все этапы оказания специализированной помощи проходят в структуре одной медицинской организации [23].

Гипердиагностика МК является не менее важной проблемой [28]. С одной стороны, при любом новообразовании кожи направление пациента на консультацию к онкологу с дальнейшей биопсией для подтверждения диагноза не будет лишним, с другой стороны – требует дополнительных ресурсов онкологической службы, приводит к эмоциональному стрессу при неправильной постановке диагноза онкологического заболевания кожи и направлении на консультацию к онкологу, а также необоснованной биопсии. Поэтому подготовленность врачей первичного звена в области дерматоонкологии, оснащение рабочего места современными диагностическими инструментами в настоящее время является обоснованным и необходимым.

Использование в работе компьютерных информационных систем могло бы значительно улучшить диагностику МК. Например, наличие протокола дерматоскопии в электронной карте пациента с возможностью введения данных в соответствии с критериями различных алгоритмов (ABCD, алгоритм из 7 пунктов «Арджензиано» и др.) с дальнейшим анализом

искусственным интеллектом, получением результата и принятием решения.

Возможность фотофиксации новообразований кожи с передачей фотографии и закреплением в электронной карте позволит наглядно оценивать динамику новообразований кожи. Если дерматоскопия не сопровождается фотодокументацией дерматоскопических изображений, а именно такая ситуация сейчас существует в первичном звене здравоохранения РФ, то при наблюдении пациента в динамике сложно сравнивать результаты текущего и предыдущего дерматоскопического обследования, особенно если их проводят разные специалисты. Это обусловлено и тем, что отсутствует стандартизованный протокол фиксации выявленных дерматоскопических признаков с использованием определенной последовательности и унифицированной терминологии их описания в зависимости от того или иного использованного дерматоскопического алгоритма [23, 28].

Внесение в электронную карту изображения (фото-снимка) новообразования кожи также даст возможность дистанционной постановке диагноза и проведения двойного контроля врачами-экспертами или компьютером по типу «искусственного интеллекта» рентгенологической службы Московского здравоохранения [29-31].

Использование в реальной клинической практике врачей первичного звена методов клинического прогнозирования МК требует дополнительного времени на приеме, которое в настоящий момент не предусмотрено на эти процедуры и составляет согласно стандарту в среднем 15-18 минут [32].

Заключение

В настоящее время проблеме ранней диагностики злокачественных новообразований кожи уделяется все больше и больше внимания. Разрабатываются новые методы клинического прогнозирования, совершенствуются предыдущие. Рабочие места начинают оснащаться новыми диагностическими инструментами, применяются новые инновационные методы диагностики МК, такие как «оптические системы смартфона» и др. [33-39]. Однако остается ряд не до конца решенных вопросов, таких как компетентность врачей первичного звена в области дерматоонкологии и полное оснащение рабочих мест инструментами диагностики и методическим материалом, совершенствование маршрутизации пациентов при подозрении на злокачественное новообразование кожи, дополнительное время на диагностические манипуляции. Решение данных вопросов позволит снизить не только частоту случаев гиподиагностики МК, но и её гипердиагностики, как следствие — неоправданных (необоснованных) биопсий, оперативных вмешательств, снижающих качество жизни пациентов, а также дополнительных финансовых затрат. Правильно и эффективно функционирующая система оказания медицинской помощи пациентам с подозрением на злокачественное новообразование кожи позволит своевременно верифицировать диагноз МК, поставить на диспансерный учет, наблюдать и проводить лечение, повысить продолжительность и качество жизни пациентов.

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, ответственная за все аспекты работы

Гайдина Т.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8485-3294>): сбор, анализ и интерпретации данных, подготовка рукописи, ответственный за все аспекты работы

Дворников А.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0429-3117>): сбор, анализ и интерпретации данных, подготовка рукописи, ответственный за все аспекты работы

Назимкин К.Е. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5343-4847>): сбор, анализ и интерпретации данных, подготовка рукописи, 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, collection, analysis and interpretation of data, validation of important intellectual content, final approval of the manuscript for publication, responsible for all aspects of the work

Gaidina T.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9002-7749>): collection, analysis and interpretation of data, preparation of the manuscript, responsible for all aspects of the work

Dvornikov A.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0429-3117>): collection, analysis and interpretation of data, responsible for all aspects of the work

Nazimkin K.E. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5343-4847>): collection, analysis and interpretation of data, preparation of the manuscript, responsible for all aspects of the work

Список литературы / References:

- Erdmann F, Lortet-Tieulent J, Schüz J, et al. International trends in the incidence of malignant melanoma 1953–2008—are recent generations at higher or lower risk? *Int J Cancer*. 2013; 132: 385–400. doi: 10.1002/ijc.27616
- Arnold M, Holterhues C, Hollestein L.M., et al. Trends in incidence and predictions of cutaneous melanoma across Europe up to 2015. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014; 28: 1170–8. doi: 10.1111/jdv.12236
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2019; 250 с.
Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). М.: МНИОИ П.А. Herzen branch of the National Medical Research Center of Radiology. 2019; 252 p. [in Russian].
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2019 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2020; 252 с.
Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). М.: МНИОИ П.А. Herzen branch of the National Medical Research Center of Radiology. 2020; 252 p. [in Russian].
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2018; 250 с.
Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality) — Moscow: МНИОИ им. П.А. Herzen is a branch of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Radiology" of the Ministry of Health of Russia. 2018; 236 p. [in Russian].
- Coory M., Baade P., Aitken J. et al. Trends for in situ and invasive melanoma in Queensland, Australia, 1982–2002. *Cancer Causes Control*. 2006; 17: 21–7. doi: 10.1007/s10552-005-3637-4
- Jemal A., Saraiya M, Patel P. et al. Recent trends in cutaneous melanoma incidence and death rates in the United States, 1992–2006. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65(Suppl 1): S17–25.e11–13. doi: 10.1016/j.jaad.2011.04.032
- de Vries E., Bray F.I., Coebergh J.W. et al. Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953–1997: rising trends in incidence and mortality but recent stabilizations in western Europe and decreases in Scandinavia. *Int J Cancer*. 2003; 107: 119–26. doi: 10.1002/ijc.11360
- Thomas L., Tranchand P., Berard F. et al. Semiological value of ABCDE criteria in the diagnosis of cutaneous pigmented tumors. *Dermatology (Basel)*. 1998; 197: 11–17. doi: 10.1159/000017969
- Cornish D., Holterhues C., van de Poll-Franse L.V. et al. A systematic review of health-related quality of life in cutaneous melanoma. *Annals Oncol*. 2009; 20(Suppl 6):vi51–8. doi: 10.1093/annonc/mdp255
- Guy G.P., Machlin S.R., Ekwueme D.U. et al. Prevalence and costs of skin cancer treatment in the U.S., 2002–2006 and 2007–2011. *Am J Prev Med*. 2015; 48: 183–7. doi: 10.1016/j.amepre.2014.08.036
- Gandini S, Sera F., Cattaruzza M.S. et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer*. 2005; 41: 45–60. doi: 10.1016/j.ejca.2004.10.016
- Gandini S., Sera F., Cattaruzza M.S., et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer*. 2005; 41: 28–44. doi: 10.1016/j.ejca.2004.10.015.
- Gandini S., Sera F., Cattaruzza M.S. et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer*. 2005; 41: 2040–59. doi: 10.1016/j.ejca.2005.03.034.
- Koelink C.J.L., Kollen B.J., Groenhof F. et al. Skin lesions suspected of malignancy: an increasing burden on general practice. *BMC Fam Pract*. 2014; 15: 29. doi: 10.1186/1471-2296-15-29.
- Pockney P., Primrose J., George S., et al. Recognition of skin malignancy by general practitioners: observational study using data from a population-based randomised controlled trial. *Br J Cancer* 2009; 100: 24–7. doi: 10.1038/sj.bjc.6604810
- Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 15.01.2020г. № 16 «Об оказании медицинской помощи по профилю «онкология» в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы». [Электронный ресурс]. URL: <https://docs.cntd.ru/document/564221212> (дата обращения 25.11.2021).
Order of the Department of Health of the city of Moscow from 15.01. No. 16 "On the provision of medical care in the" oncology "profile in medical organizations of the state healthcare system of the city of Moscow". [Electronic resource]. URL: <https://docs.cntd.ru/document/564221212> (Date of the application: 25.11.2021) [In Russian].
- Argenziano G., Soyer H.P., Chimenti S. et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the internet. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 48: 679–93. doi: 10.1067/mjd.2003.281
- Kittler H., Pehamberger H., Wolff K. et al. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol*. 2002; 3: 159–65. doi: 10.1016/s1470-2045(02)00679-4
- Tromme I., Sacré L., Hammouch F. et al. DEPI-MELA study group. Availability of digital dermoscopy in daily practice dramatically

- reduces the number of excised melanocytic lesions: results from an observational study. *Br J Dermatol*. 2012; 167(4): 778–86. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11042.
21. Piccolo D., Ferrari A., Peris K. et al. Dermoscopic diagnosis by a trained clinician vs. a clinician with minimal dermoscopy training vs. computer-aided diagnosis of 341 pigmented skin lesions: a comparative study. *Br J Dermatol*. 2002; 147(3): 481–6. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04978.
 22. Гаранина О.Е., Самойленко И.В., Шлишко И.Л. и др. Неинвазивные методы диагностики опухолей кожи и их потенциал применения для скрининга меланомы кожи: систематический обзор литературы. *Медицинский совет*. 2020; (9): 102–120. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-102-120.
Garanina O.E., Samoylenko I.V., Shlivko I.L. et al. Non-invasive diagnostic techniques for skin tumors and their potential for use in skin melanoma screening: a systematic literature review. *Medical Council*. 2020; (9): 102–120. doi.org/10.21518/2079-701X-2020-9-102-120 [In Russian]
 23. Проект «Персональный помощник» для пациентов с подозрением на онкологические заболевания или с подтвержденным диагнозом. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.mos.ru/news/item/88296073>. (дата обращения 20.11.2021).
Project «Personal Assistant» for patients with suspected cancer or with a confirmed diagnosis. [Electronic resource]. URL: <https://www.mos.ru/news/item/88296073>. (Date of the application: 11/20/2021) [In Russian]
 24. Сергеев Ю.Ю., Сергеев В.Ю., Мордовцева В.В. Меланома кожи в 2019 г.: особенности клинической и дерматоскопической картины опухоли на современном этапе. *Фарматека* 2020; 8: 28–35. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2020.8.28-35>.
Sergeev Yu.Yu., Sergeev V.Yu., Mordovtseva V.V. Melanoma of the skin in 2019: features of the clinical and dermoscopic picture of the tumor at the present stage. *Pharmateca*. 2020; 8: 28–35. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2020.8.28-35> [In Russian].
 25. Haenssle H.A., Fink C., Schneiderbauer R. et al. Man against machine: diagnostic performance of a deep learning convolutional neural network for dermoscopic melanoma recognition in comparison to 58 dermatologists. *Annals of Oncology*. 2018; (0): 1–7
 26. Zink A., Kolbinger A., Leibl M. et al. Teledermatoskopie mittels Smartphone: Zuverlässige Hilfe bei der Diagnostik von Hautläsionen? [Teledermoscopy by mobile phones: Reliable help in the diagnosis of skin lesions?]. *Hautarzt*. 2017; 68(11): 890–895. doi: 10.1007/s00105-017-4042-0.
 27. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15.11.2012г. № 923 «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «терапия». [Электронный ресурс]. URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/9123-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-15-noyabrya-2012-g-923n-ob-utverzhenii-poryadka-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-vzrosloму-naseleniyu-po-profiluyu-terapiya>. (дата обращения 25.11.2021).
Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 15.11.2012. No. 923 "On approval of the procedure for providing medical care to the adult population in the" therapy "profile. [Electronic resource]. URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/9123-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-15-noyabrya-2012-g-923n-ob-utverzhenii-poryadka-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-vzrosloму-naseleniyu-po-profiluyu-terapiya>. (Date of the application: 25.11.2021) [In Russian].
 28. Малишевская Н.П., Соколова А.В., Торопова Н.П. Рекомендации по проведению дерматоскопии новообразований кожи, протокол дерматоскопического исследования: учебное пособие для врачей. Екатеринбург, СВ. 2018; 23 с.
Malishevskaya N.P., Sokolova A.V., Toropova N.P. Recommendations for dermoscopy of skin neoplasms, protocol for dermoscopic examination: a textbook for doctors. Yekaterinburg, SV. 2018; 23 p. [In Russian].
 29. Sondermann W., Utikal J., Enk A. et al. Prediction of melanoma evolution in melanocytic nevi via artificial intelligence: A call for prospective data. *Eur J Cancer*. 2019; 119: 30–4. doi: 10.1016/j.ejca.2019.07.009
 30. Hekler A., Utikal J., Enk A. et al. Superior skin cancer classification by the combination of human and artificial intelligence. *Eur J Cancer*. 2019; 120: 114–121. doi: 10.1016/j.ejca.2019.07.019
 31. Glotsos D., Kostopoulos S., Lalissidou S. et al. Design of a decision support system, trained on GPU, for assisting melanoma diagnosis in dermatoscopy images. *Journal of Physics: Conference Series*. 2015; 633: 012079. doi: 10.1016/j.ejca.2019.07.019
 32. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 2 июня 2015 г. N 290н «Об утверждении типовых отраслевых норм времени на выполнение работ, связанных с посещением одним пациентом врача-педиатра участкового, врача-терапевта участкового, врача общей практики (семейного врача), врача-невролога, врача-оториноларинголога, врача-офтальмолога и врача-акушера-гинеколога». [Электронный ресурс]. URL: https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/pr_MZ_RF_290.pdf. (дата обращения 25.11.2021).
Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of June 2, 2015 N 290n «On the approval of standard industry standards of time for performing work related to a visit by one patient to a district pediatrician, a district general practitioner, general practitioner (family doctor), neurologist, otorhinolaryngologist, ophthalmologist and obstetrician-gynecologist». [In Russian]. [Electronic resource]. URL: https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/pr_MZ_RF_290.pdf. (Date of the application: 25.11.2021) [In Russian].
 33. Doukas C, Stagkopoulou P, Maglogiannis I. Skin lesions image analysis utilizing smartphones and cloud platforms. *Mobile Health Technologies*. 2015; 1256: 435–458. doi: 10.1007/978-1-4939-2172-0_29
 34. Grajdeanu I, Vata D, Statescu L, et al. Use of imaging techniques for melanocytic naevi and basal cell carcinoma in integrative analysis (Review). *Exp Ther Med*. 2020; 78–86. doi: 10.3892/etm.2020.8620.
 35. Гайдина Т.А., Дворникова Е.Г. Эффективность использования оптической системы смартфона для оценки злокачественности меланоцитарных невусов. *Вестник РГМУ*. 2020; (5): 116–21. DOI: 10.24075/vrgmu.2020.065.
Gaydina T.A., Dvornikova E.G. Efficacy of smartphone-compatible optical instrument for assessing melanocytic nevi for malignancy. *Bulletin of RSMU*. 2020; (5): 108–12. doi: 10.24075/brsmu.2020.065. [In Russian].
 36. Sondermann W, Utikal J, Enk A, et al. Prediction of melanoma evolution in melanocytic nevi via artificial intelligence: A call for prospective data. *Eur J Cancer*. 2019; 119: 30–4. doi: 10.1016/j.ejca.2019.07.009
 37. Hekler A, Utikal J, Enk A, et al. Superior skin cancer classification by the combination of human and artificial intelligence. *Eur J Cancer*. 2019; 120: 114–121. doi: 10.1016/j.ejca.2019.07.019
 38. Doukas C, Stagkopoulou P, Maglogiannis I. Skin lesions image analysis utilizing smartphones and cloud platforms. *Mobile Health Technologies*. 2015; 1256: 435–458. doi: 10.1007/978-1-4939-2172-0_29
 39. Grajdeanu I, Vata D, Statescu L, et al. Use of imaging techniques for melanocytic naevi and basal cell carcinoma in integrative analysis (Review). *Exp Ther Med*. 2020; 78–86. doi: 10.3892/etm.2020.8620.

Р.Н. Мустафин

ФГБУЗ «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия

КЛИНИЧЕСКИЕ МАСКИ НЕЙРОФИБРОМАТОЗА 1-ГО ТИПА

R.N. Mustafin

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Clinical Masks of Neurofibromatosis Type 1

Резюме

Нейрофиброматоз 1-го типа является самым распространенным аутосомно-доминантным опухолевым синдромом, встречающимся с частотой 1 на 3000 населения. Особенностью клинических проявлений болезни является постепенное появление признаков и выраженный клинический полиморфизм от стертых и атипичных форм до тяжелых классических проявлений. В данном обзоре рассмотрены заболевания, симптомы которых значительно схожи с нейрофиброматозом 1-го типа, в связи с чем важным методом для дифференциальной диагностики является молекулярная диагностика болезни. Поскольку 10% случаев заболевания обусловлены крупными делециями локуса 17q11.2, помимо секвенирования гена *NF1* необходимо проведение зависимой от лигирования мультиплексной амплификации зонда. В большинстве случаев начальными проявлениями нейрофиброматоза 1-го типа являются множественные пигментные пятна, которые на протяжении многих лет могут быть единственными внешними признаками болезни. В связи с этим могут быть ошибочно установлены диагнозы, для которых характерны данные пигментные изменения: синдромы Блума, LEOPARD, Карнея, Костелло, Коудена, Легиуса, Ниймеген, Нунан, Пейтца-Егерса, Сильвера-Рассела, кардио-фацио-кожный синдром. Обнаружение подкожных нейрофибром может стать основанием для неверной диагностики схожих по клинике синдромов Легиуса и множественной эндокринной неоплазии. Кроме того, множественные липомы являются специфическими проявлениями липоматозов Маделунга или Деркума, семейного ангиолипоматоза, этиология которых считается неизвестной. Сделано предположение, что эти заболевания являются атипичными формами нейрофиброматоза 1-го типа, поскольку ряд авторов описали идентификацию мутаций в гене *NF1* у пациентов со множественным липоматозом. Поэтому важное значение имеет широкое внедрение в клиническую практику возможности молекулярно-генетической идентификации болезни для выявления случаев нейрофиброматоза 1-го типа, не соответствующих принятым NIH (National Institute of Health) критериям диагностики. Наиболее перспективно создание панели с исследованием всех генов, мутации в которых могут вызывать схожие с нейрофиброматозом 1-го типа проявления. Ранняя диагностика заболевания необходима для своевременного начала лечения и предотвращения тяжелых проявлений, поскольку в клиническую практику внедряются эффективные методы противоопухолевой терапии, такие как ингибиторы митоген-активируемой киназы.

Ключевые слова: ген *NF1*, дифференциальная диагностика, липоматоз, мутации, нейрофиброматоз 1-го типа, секвенирование

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 25.08.2021 г.

Принята к публикации 24.12.2021 г.

Для цитирования: Мустафин Р.Н. КЛИНИЧЕСКИЕ МАСКИ НЕЙРОФИБРОМАТОЗА 1-ГО ТИПА. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(2): 93-103. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-12-2-93-103

Abstract

Neurofibromatosis type 1 is the most common autosomal dominant tumor syndrome. The prevalence of the disease is 1 in 3000 people. Neurofibromatosis type 1 is characterized by the gradual appearance of signs of the disease and pronounced clinical polymorphism from erased and atypical forms to severe classical manifestations. The review is devoted to the consideration of diseases, the manifestations of which are significantly similar to neurofibromatosis type 1, and therefore, molecular diagnosis of the disease is an important method for differential diagnosis. To make a diagnosis of neurofibromatosis type 1, it is necessary to find mutations in the *NF1* gene using sequencing. In 10% of cases, neurofibromatosis type 1 is caused by large deletions of the 17q11.2 locus, therefore, multiplex ligation-dependent probe amplification is also necessary. Typically, the initial manifestations of neurofibromatosis type 1 are multiple café-au-lait spots, which may be the only external signs of the disease for many years. Therefore, patients with neurofibromatosis type 1 may be mistakenly diagnosed with diseases for which these pigmentary changes are characteristic: Bloom, LEOPARD, Carney,

*Контакты: Рустам Наилевич Мустафин, e-mail: ruji79@mail.ru

*Contacts: Rustam N. Mustafin, e-mail: ruji79@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4091-382X>

Costello, Cowden, Legius, Nijmegen, Noonan, Peitz-Jägers, Silver-Russell, cardio-facio-cutaneous syndromes. The detection of subcutaneous tumors can become the basis for an incorrect diagnosis of the clinically similar Legius syndrome and multiple endocrine neoplasia. In addition, multiple lipomas are specific manifestations of Madelung or Dercum lipomatosis, familial angiolipomatosis, the etiology of which is considered unknown. Therefore, I assume that these diseases are atypical forms of neurofibromatosis type 1, since a number of authors have described the identification of mutations in *NF1* gene in patients with multiple lipomatosis. Therefore, it is important to widely introduce into clinical practice the possibility of molecular genetic identification of the disease in order to identify cases of neurofibromatosis type 1 that do not meet the diagnostic criteria adopted by the NIH. It is promising to create a panel for the study of all genes, mutations in which can cause manifestations similar to neurofibromatosis. Early diagnosis of the disease is necessary for timely initiation of treatment and prevention of severe manifestations, since effective methods of antitumor therapy of neurofibromatosis type 1, such as inhibitors of mitogen-activated kinase, are being introduced into clinical practice.

Key words: *NF1 gene, differential diagnosis, lipomatosis, mutations, neurofibromatosis type 1, sequencing*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 25.08.2021

Accepted for publication on 24.12.2021

For citation: Mustafin R.N. Clinical Masks of Neurofibromatosis Type 1. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(2): 93-103. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-12-2-93-103

АМФ — аденозинмонофосфат, НФ1 — нейрофиброматоз 1-го типа, CALM — café-au-lait macules, FDA — Food and Drug Administration, FML — familial multiple lipomatosis, GAP — GTP-ase activating protein, GNAS — Guanine Nucleotide binding protein, Alpha Stimulating activity polypeptide, GRD — GAP-Related Domain, FANCA — Fanconi anemia complementation group, LEOPARD — Lentigines, Electrocardiographic conduction abnormalities, Ocular hypertelorism, Pulmonic stenosis, Abnormal genitalia, Retardation of growth, Deafness, MEK — Mitogen-activated protein Kinase, MLPA — Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification, MPNST — malignant peripheral nerve sheath tumor, mTOR — mammalian Target Of Rapamycin, NAHR — Non-allelic homologous recombination, NBN — Nijmegen breakage syndrome, NIH — National Institute of Health, RAF — Rapidly Accelerated Fibrosarcoma, rAAV — recombinant Adeno-Associated Virus

Введение

Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1) является самым распространенным наследственным опухолевым синдромом с аутосомно-доминантным типом наследования. В мире средняя частота встречаемости НФ1 составляет 1 на 3000 населения [1]. Причина НФ1 — герминативные гетерозиготные мутации в гене *NF1*, который локализован на 17q11.2, состоит из 280 000 п.н. и 57 экзонов. Зрелая мРНК гена имеет длину 11 000 п.н. и транслируется в онкосупрессорный белок нейрофибромин [2]. Для гена *NF1* характерна повышенная мутабельность, поэтому 50% случаев НФ1 являются спорадическими вследствие мутаций «de novo» в половых клетках родителей [3].

Нейрофибромин регулирует путь RAS-циклической АМФ (циклический аденозинмонофосфат), MAPK/ERK киназный каскад, аденилатциклазу и сборку цитоскелета. Основным доменом белка является GRD (GAP (GTP-ase activating protein) related domain), который переводит ГТФ-связанные онкогены RAS в ГДФ-связанные (инактивированные) формы [4]. Патогенез НФ1 обусловлен влиянием дефицита нейрофибромин (вследствие мутаций *NF1*) на гиперактивацию онкогенов RAS, которые усиливают сигналинг AKT (RAC-alpha serine/threonine-protein kinase)/mTOR (mammalian Target Of Rapamycin) и RAF (rapidly accelerated fibrosarcoma)/MEK (mitogen-activated protein kinase). В результате повышается риск развития опухолей [2].

НФ1 характеризуется полной пенетрантностью к возрасту 5 лет [5], когда развиваются специфические признаки болезни. К ним относятся пятна цвета кофе

с молоком (café-au-lait macules — CALM), веснушчатость, узелки Лиша, нейрофибромы, глиомы зрительных нервов и специфические скелетные аномалии (дисплазия крыла клиновидной кости, истончение кортикального слоя костей, врожденный псевдоартроз). Клинически диагноз НФ1 подтверждается при обнаружении двух из этих признаков или одного признака и наличия кровных родственников первой степени родства с НФ1. Данные критерии установлены Национальными институтами здоровья (National Institutes of Health — NIH) [1].

Особенностью НФ1 является появление новых симптомов с возрастом, а также выраженная вариабельность клинических проявлений даже у пациентов с идентичной мутацией и у членов одной семьи [1, 2, 6, 7], за исключением монозиготных близнецов, проявления НФ1 у которых совпадают даже по развитию злокачественных новообразований [8]. CALM выявляют у 98% пациентов НФ1 [9], специфические кожные или подкожные нейрофибромы — у 95%, плеksiформные нейрофибромы — у 50% [10], спинальные нейрофибромы — у 35%, глиомы зрительных нервов — у 18% [9]. Для пациентов НФ1 характерен высокий риск злокачественных новообразований (ЗН), особенно агрессивного их типа — MPNST (malignant peripheral nerve sheath tumor), которые развиваются у 13% пациентов, наиболее часто перерождаясь из плеksiформных нейрофибром [11]. Более того, соматические мутации в гене *NF1* у людей, не страдающих НФ1, в среднем в 10% случаев вызывают развитие спорадических ЗН, отличающихся резистентностью к стандартной фармакотерапии [4].

Дифференциальная диагностика пигментных пятен при нейрофиброматозе 1-го типа

CALM выявляются у 3% здоровых новорожденных [12]. Так как средняя частота встречаемости НФ1 составляет 0,033% [1], в большинстве случаев CALM не связаны с герминативной мутацией в гене *NF1*, что может стать причиной ошибочной постановки диагноза НФ1 у детей. Существует ряд сходных с НФ1 по клинике заболеваний, для которых CALM являются характерным симптомом или могут развиваться у части пациентов. В связи с необходимостью дифференциальной диагностики, прежде всего необходимо рассмотреть наследственные опухолевые синдромы с подобными проявлениями. Клинические признаки НФ1 сходны с нейрофиброматозом 2-го типа, при котором также развиваются CALM, но меньших размеров и количества (рисунок 1). Болезнь обусловлена мутациями в гене *NF2* (кодирует белок шванномин и расположен на 22q12.2) [13]. При синдроме Легиуса (НФ1-подобном синдроме), клинические признаки также очень схожи с НФ1: развиваются множественные CALM или веснушчатость, макроцефалия, дизморфизм лица, когнитивные и поведенческие расстройства. Причина заболевания — мутации в гене *SPRED1*, состоящем из 7 экзонов и локализованном на 15q3.2. Продукт гена (подобно нейрофибромину) служит негативным регулятором сигнальных путей RAS-MAPK [14].

Помимо НФ1 и нейрофиброматоза 2-го типа, множественные CALM описаны при других RASопатиях: синдроме Нунан (мутации в гене тирозиновой фосфатазы *PTPN11*, локализация 12q24.3), синдроме Костелло (мутации в онкогене *HRAS*, локализованном на 11p15.5), кардио-фацио-кожном синдроме (мутации в генах *BRAF* (кодирует онкоген BRAF, локус 7q34), *MAP2K1* (локус 15q22.31, кодирует митоген-активируемую протеинкиназу), *MAP2K2* (локус 19p13.3),

KRAS (локус 12p12.1, кодирует онкоген KRAS) [12]. KRAСопатиям относится синдром LEOPARD (Lentiginos, Electrocardiographic conduction abnormalities, Ocular hypertelorism, Pulmonic stenosis, Abnormal genitalia, Retardation of growth, Deafness), когда множественные лентиги (коричневые пятна) на лице (рисунок 2) обусловлены мутациями в гене *PTPN11* (protein-tyrosine phosphatase non-receptor 11). Более чем у 65% пациентов с синдромом LEOPARD выявляются мажорные миссенс-мутации в гене *PTPN11* — Tyr272Cys и Thr468Met. Подобно НФ1, при синдроме LEOPARD также определяются скелетные аномалии, нейробластомы и гемобластозы [15].

CALM и чувствительная к солнцу сыпь на лице типа «бабочки» характерны для опухолевого синдрома Блума, причина которого — мутации в гене *BLM* (локус 15q26.1), продукт которого обладает геликазной активностью [16]. Множественные CALM выявляются и при других наследственных опухолевых синдромах: анемии Фанкони (поражен ген *FANCA* (Fanconi anemia complementation group, локус 16q24.3), синдромах Ниймеген (ген *NBN* (Nijmegen breakage syndrome, 8q21.3)) [17], Линча (гены *MSH2* (mutS homolog 2, 2p21); *MSH6*, *MLH1*, *PMS2*) [18], Коудена (ген *PTEN*, 10q23.31) [19], Пейтца-Егерса (ген *STK11* — кодирует онкосупрессорную серин-треониновую киназу 11, локус 19p13.3) [16], Горлина-Гольца (ген *PTCH1*, 9q22.32) [20]. CALM выявляются также в 84% случаев атаксии-телеангиэктазии (синдром Луи-Бар), причиной которой служат мутации в гене *ATM* (локализация 11q22.3), кодирующем серин-треониновую протеинкиназу [21]. При туберозном склерозе, помимо характерных пятен депигментации на коже, обнаруживаются также CALM [20]. Туберозный склероз обусловлен мутациями в онкосупрессорных генах *TSC1* (локализация 9q34) или *TSC2* (16p13.3), встречается с частотой 1:6000 населения [22].

Множественные CALM являются характерными проявлениями синдрома Мак-Кьюна-Олбрайта-Брайцева (обусловлен мутацией в гене *GNAS* (Guanine

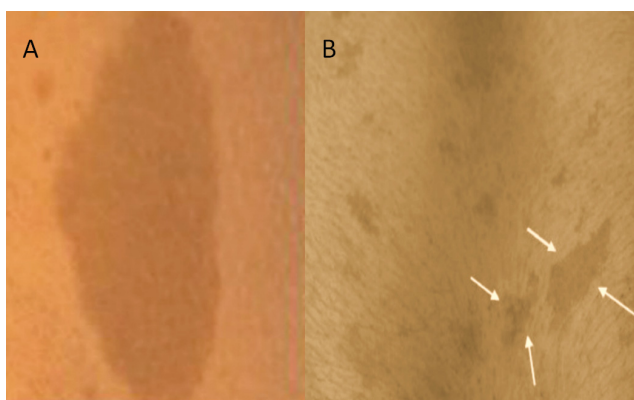


Рисунок 1. Сравнительная характеристика пигментных пятен при НФ1 (А) и нейрофиброматозе 2 типа (В) [13]

Figure 1. Comparative characteristics of café-au-lait spots in neurofibromatosis type 1 (A) and neurofibromatosis type 2 (B) [13]



Рисунок 2. Характерные коричневые пигментные пятна на лице при синдроме LEOPARD [15]

Figure 2. Typical brown pigmented spots on the face in LEOPARD syndrome [15]

Nucleotide binding protein, Alpha Stimulating activity polypeptide, локализация 20q13.32) [12]), Сильвера-Рассела (причина — гиперметилование гена *H19* (11p15.5, онкосупрессорная длинная некодирующая РНК) [23], синдрома Карнея (ген *PRKAR1A* — protein kinase cAMP-dependent type 1 regulatory subunit, 17q24.2) [20]. Описан семейный случай развития множественных CALM вследствие герминативной мутации в гене *MAP2K2*, кодирующем митоген-активируемую протеинкиназу, вовлеченную в регуляторные пути нейрофибромина [24]. Мутации в гене *MAP2K2* характерны для синдрома Костелло [12]. Однако в описанном авторами случае CALM являлись единственным проявлением болезни [24]. CALM могут определяться также при синдроме Марфана (ген фибриллина-1 — *FBN1*, 15q21), болезнях Гоше (ген глюкозилцерамидазы бета, *GBA*, 1q22) и Хантера (ген идуронатсульфатазы, *IDS*, Xq28) [16]. Поскольку у любых индивидов с описанными выше болезнями не исключено образование спорадических кожных или подкожных опухолей, которые могут быть ошибочно приняты за нейрофибромы и стать причиной постановки диагноза НФ1, необходимо проводить дифференциальную диагностику, основанную на молекулярно-генетической идентификации герминативной мутации в ДНК, выделенной из лейкоцитов крови.

Дифференциальная диагностика опухолей при нейрофиброматозе 1-го типа

Сходные не только по внешнему виду, но и по патогенезу с НФ1 опухоли развиваются при нейрофиброматозе 2-го типа. Они могут быть представлены в виде НФ1-подобных кожных нейрофибром, узловатых шванном из периферических нервов и специфических бляшек (неровных, отграниченных от окружающей кожи, пигментированных образований (рисунок 3)). Характерным отличием нейрофиброматоза 2-го типа от НФ1 является развитие шванном слуховых нервов [25]. При туберозном склерозе ангиофибромы кожи лица (множество красноватых папул в области подбородка, щек, носа и носогубных складок), фибромы десен, подногтевые фибромы и шагреневые бляшки на коже также могут быть ошибочно приняты за проявления НФ1 [26]. При синдроме Карнея, помимо CALM, характерными являются пигментные опухоли на коже, которые могут напоминать пигментированные нейрофибромы [20]. При синдроме Легиуса развиваются

множественные липомы, которые похожи на подкожные нейрофибромы [14].

Формы НФ1 с подкожными нейрофибромами могут напоминать клинику различных липоматозов, в зависимости от локализации поражения. При болезни Маделунга липомы типично расположены на нижних частях тела, ногах и шее (проксимальная форма), области бедер, кистей и коленных суставов (дистальная форма), предплечьях, нижних частях тела, бедрах и голених (центральная форма) [27]. Подобно НФ1, при болезни Маделунга также могут развиваться полинейропатия [28, 29] и когнитивные нарушения [30]. Множественные болезненные подкожные липомы характерны также для болезни Деркума, которая была описана еще в 1892 году и имеет аутосомно-доминантный тип наследования, подобно НФ1. Болезнь подразделяют на диффузный, генерализованный узловый, локализованный узловый и околосуставной типы [31].

Помимо болезни Деркума, ряд авторов описывают семейный ангиолипоматоз с аутосомно-доминантным типом наследования без точной идентификации генетических причин болезни. Предполагается, что в их основе лежит НФ1 [32, 33]. Можно предположить, что болезни Маделунга и Деркума также являются атипичными формами НФ1. Об этом свидетельствуют данные о роли мастоцитов в развитии ангиолипом при болезни Деркума [34] и семейном ангиолипоматозе [35], поскольку в развитии нейрофибром также важное значение имеют тучные клетки [36].

Причинами множественных липом могут быть и другие наследственные опухолевые синдромы. Семейный множественный липоматоз (FML — familial multiple lipomatosis), встречающийся с частотой 1:50000 населения [37], может быть обусловлен атипичной наследственной ретинобластомой. Описана родословная, в которой мутация сайта сплайсинга в гене *RB1* (кодирует онкосупрессорный белок RB, locus 13q14.2) сопровождалась развитием множества липом с неполной пенетрантностью в отношении ретинобластомы [38]. FML выявляется также при множественной эндокринной неоплазии с потерей гетерозиготности гена *MEN1* (locus 11q13.1, кодирует онкосупрессорный белок менин) в некоторых опухолях [39]. В недавней публикации описан случай генетически подтвержденного синдрома Коудена (мутация c.195C>A (p.Y65*) в гене *PTEN*), со множеством CALM и подкожными липомами. Иммуногистохимически в опухолях не было обнаружено потери гетерозиготности по гену *PTEN* [19].

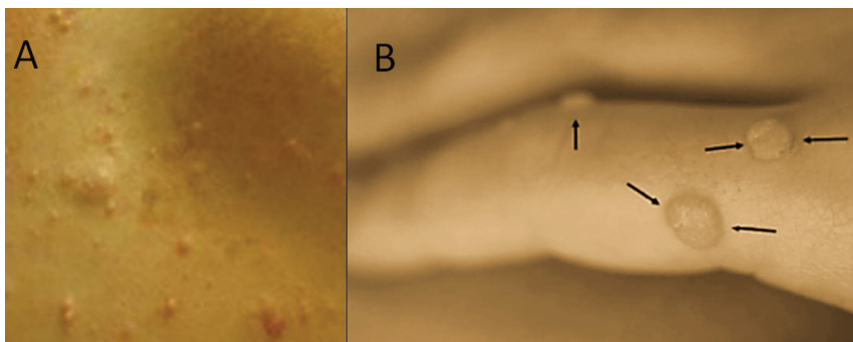


Рисунок 3. Кожные нейрофибромы при НФ1 (А) [12] и классические кожные бляшки при нейрофиброматозе 2 типа (В) [13]
Figure 3. Cutaneous neurofibromas in neurofibromatosis type 1 (A) [12] and classic cutaneous plaques in neurofibromatosis type 2 (B) [13]

Таким образом, поскольку генетические основы ряда липоматозов до сих пор не установлены, но определен аутосомно-доминантный тип наследования, можно предположить, что они являются одними из форм НФ1 и других наследственных опухолевых синдромов. Для подтверждения этого предположения необходим поиск мутаций в гене *NF1* и других онкосупрессорных генах у всех пациентов с наличием множества липом. В то же время, описаны случаи, когда при типичной для НФ1 клиники в виде CALM, веснушчатости, нейрофибром и узелков Лиша, мутации в гене *NF1* не обнаруживаются [40], а также случаи семейного липоматоза с аутосомно-доминантным типом наследования, но отсутствием мутаций в генах *NF1*, *SPRED1*, *PTEN* [41]. Это свидетельствует о необходимости создания полноценной панели молекулярно-генетического исследования для дифференциальной диагностики различных заболеваний, проявления которых схожи с НФ1. В таблице 1 представлена характеристика всех вышеописанных заболеваний, клинические проявления которых характеризуются

наличием CALM и/или опухолевым синдромом. Для создания дифференциально-диагностической панели НФ1 необходимо молекулярно-генетическое исследование генов, мутации в которых вызывают развитие этих болезней (таблица 1).

Идентификация атипичных форм нейрофиброматоза 1-го типа

Гистологические исследования подкожных опухолей при НФ1 свидетельствует о наличии атипичных проявлений болезни в виде липонейрофибром. Например, анализ 130 образцов неоплазм от различных пациентов НФ1 показал, что в 24,6% случаев микроскопическая картина характеризует их как липонейрофибромы. Наиболее часто данные изменения определяются в более позднем возрасте и у женщин. При этом внутриопухолевые жировые депозиты различаются по морфологии и размерам в сравнении с подкожной клетчаткой при световой микроскопии [42].

Таблица 1. Дифференциальная диагностика проявлений нейрофиброматоза 1-го типа
Table 1. Neurofibromatosis type 1 differential diagnoses

Заболевание (мутированный ген, локализация)/ Disease (mutated gene, localization)	Пигментные кожные проявления (отличие от НФ1*)/ Pigmented cutaneous manifestations (difference from NF1*)	Опухоли и опухолеподобные образования (отличие от НФ1)/ Tumors and tumor-like formations (difference from NF1)
Ангиолипоматоз семейный (неизвестен) Familial angiolipomatosis (unknown)	не характерно/ not typical	множественные липомы (гистологически ангиолипомы) multiple lipomas (histologically angiolipomas)
Атаксия-телеангиэктазия (<i>ATM</i> , 11q22.3) Ataxia-telangiectasia (<i>ATM</i> , 11q22.3)	CALM** CALM**	лейкозы, карциномы leukemias, carcinomas
Блума синдром (<i>BLM</i> , 15q26.1) Bloom's syndrome (<i>BLM</i> , 15q26.1)	CALM, сыпь на лице типа «бабочки» CALM, a rash on the face of the "butterfly" type	лейкозы leukemias
Горлина-Гольца синдром (<i>PTCH1</i> , 9q22.32) Gorlin-Golts syndrome (<i>PTCH1</i> , 9q22.32)	CALM CALM	базальноклеточный рак кожи, медуллобластома basal cell skin cancer, medulloblastoma
Гоше болезнь (<i>GBA</i> , 1q22) Gaucher disease (<i>GBA</i> , 1q22)	CALM CALM	не характерно not typical
Деркума болезнь (неизвестен) Dercum disease (unknown)	не характерно not typical	множественные болезненные липомы (гистологически ангиофибролипомы) multiple painful lipomas (histologically angiofibrolipomas)
Кардио-фацио-кожный синдром (<i>BRAF</i> -7q34, <i>MAP2K1</i> -15q22.31, <i>MAP2K2</i> -19p13.3, <i>KRAS</i> -12p12.1) Cardio-facio-cutaneous syndrome (<i>BRAF</i> -7q34, <i>MAP2K1</i> -15q22.31, <i>MAP2K2</i> -19p13.3, <i>KRAS</i> -12p12.1)	множественные CALM multiple CALM	не характерно not typical
Карнея синдром (<i>PRKARIA</i> , 17q24.2) Carney syndrome (<i>PRKARIA</i> , 17q24.2)	CALM на лице CALM on the face	пигментные опухоли кожи, миксомы сердца, аденомы гипофиза pigmented skin tumors, heart myxomas, pituitary adenomas
Костелло синдром (<i>HRAS</i> , 11p15.5) Costello syndrome (<i>HRAS</i> , 11p15.5)	множественные CALM multiple CALM	папилломы на коже skin papillomas
Коудена синдром (<i>PTEN</i> , 10q23.31) Cowden syndrome (<i>PTEN</i> , 10q23.31)	CALM CALM	трихилемомы кожи (на лице и ушных раковинах), рак щитовидной и молочной желез, эндометрия, гамартомы, полипы кишечника, множественные липомы skin trichilemmomas (on the face and ears), thyroid and breast cancer, endometrial cancer, hamartomas, intestinal polyps, multiple lipomas

Таблица 1. (Окончание)
Table 1. (The end)

Заболевание (мутированный ген, локализация) Disease (mutated gene, localization)	Пигментные кожные проявления (отличие от НФ1*)/ Pigmented cutaneous manifestations (difference from NF1*)	Опухоли и опухолеподобные образования (отличие от НФ1)/ Tumors and tumor-like formations (difference from NF1)
Линча синдром (<i>MSH2</i> , 2p21) Lynch Syndrome (<i>MSH2</i> , 2p21)	множественные CALM multiple CALM	рак толстой кишки, рак эндометрия и яичников colon cancer, endometrial and ovarian cancer
Легиуса синдром (<i>SPRED1</i> , 15q3.2) Legius syndrome (<i>SPRED1</i> , 15q3.2)	множество CALM или веснушчатость multiple CALM or freckles	множественные липомы (гистологически липомы) multiple lipomas (histologically lipomas)
Маделунга болезнь (неизвестен) Madelung disease (unknown)	не характерно not typical	множественные подкожные липомы со специфической локализацией (гистологически не являются нейрофибромами) multiple subcutaneous lipomas with specific localization (not neurofibromas histologically)
Мак-Кьюна-Олбрайта-Брайцева синдром (<i>GNAS</i> , 20q13.32) McCune-Albright-Braitse syndrome (<i>GNAS</i> , 20q13.32)	крупные CALM large CALM	не характерно not typical
Марфана синдром (<i>FBN1</i> , 15q21) Marfan syndrome (<i>FBN1</i> , 15q21)	CALM CALM	не характерно not typical
Множественная эндокринная неоплазия (<i>MEN1</i> , 11q13.1) Multiple endocrine neoplasia (<i>MEN1</i> , 11q13.1)	не характерно not typical	множественные липомы (гистологически липомы) multiple lipomas (lipomas histologically)
Нейрофиброматоз 2-го типа (<i>NF2</i> , 22q11.2) Neurofibromatosis type 2 (<i>NF2</i> , 22q11.2)	CALM (меньшее количество и размеры) CALM (fewer and smaller spots)	НФ1-подобные кожные нейрофибромы (меньшее количество), узловатые шванномы (из крупных нервных стволов), бляшки (пигментированы) NF1-like cutaneous neurofibromas (fewer), nodular schwannomas (from large nerve trunks), plaques (pigmented)
Ниймеген синдром (<i>NBN</i> , 8q21.3) Nijmegen syndrome (<i>NBN</i> , 8q21.3)	множественные CALM multiple CALM	рабдомиосаркома, лимфома, лейкозы rhabdomyosarcoma, lymphoma, leukemias
Нунан синдром (<i>PTPN11</i> , 12q24.3) Noonan syndrome (<i>PTPN11</i> , 12q24.3)	множественные CALM multiple CALM	нейробластома, лейкозы neuroblastoma, leukemias
Пейтца-Егерса синдром (<i>STK11</i> , 19p13.3) Peutz-Jeghers syndrome (<i>STK11</i> , 19p13.3)	CALM, пигментные пятна на губах и слизистых оболочек рта CALM, pigmented spots on the lips and oral mucosa	полипы и гамартомы ЖКТ***, рак толстой кишки, поджелудочной и молочной желез, яичника polyps and hamartomas of the gastrointestinal tract, colon cancer, pancreas cancer, breast and ovary cancer
Ретинобластома наследственная (<i>RBI</i> , 13q14.2) Hereditary retinoblastoma (<i>RBI</i> , 13q14.2)	не характерно not typical	множественные липомы (гистологически липомы), ретинобластома (злокачественная опухоль сетчатки) multiple lipomas (histologically lipomas), retinoblastoma (retina malignant tumor)
Сильвера-Рассела синдром (<i>H19</i> , 11p15.5) Silver-Russell syndrome (<i>H19</i> , 11p15.5)	множественные CALM multiple CALM	не характерно not typical
Туберозный склероз (<i>TSC1</i> -9q34, <i>TSC2</i> -16p13.3) Tuberous sclerosis (<i>TSC1</i> -9q34, <i>TSC2</i> -16p13.3)	пятна депигментации наряду с CALM depigmentation spots along with CALM	ангиофибромы (специфическая локализация — лицо), фибромы (характерно расположение в области десен, под ногтями), гамартомы внутренних органов angiofibromas (localized on the face), fibromas (located on the gums and under the nails), internal organs hamartomas
Фанкони анемия (<i>FANCA</i> , 16q24.3) Fanconi anemia (<i>FANCA</i> , 16q24.3)	множественные CALM multiple CALM	плоскоклеточный рак, лейкозы, опухоли Вильмса и головного мозга squamous cell carcinoma, leukemias, Wilms' tumor and brain tumors
Хантера синдром (<i>IDS</i> , Xq28) Hunter syndrome (<i>IDS</i> , Xq28)	CALM CALM	не характерно not typical
LEOPARD**** синдром (<i>PTPN11</i> , 12q24.3) LEOPARD**** syndrome (<i>PTPN11</i> , 12q24.3)	множественные лентиги multiple lentigines	нейробластомы (злокачественная опухоль, в отличие от доброкачественных нейрофибром) neuroblastoma (malignant tumor, unlike benign neurofibromas)

Примечание: НФ1* — нейрофиброматоз 1-го типа; CALM — пятна цвета кофе-с-молоком (café-au-lait macules), ЖКТ*** — желудочно-кишечный тракт, LEOPARD**** — Lentigines, Electrocardiographic conduction abnormalities, Ocular hypertelorism, Pulmonic stenosis, Abnormal genitalia, Retardation of growth, Deafness)
Note: NF1* — neurofibromatosis type 1; CALM — café-au-lait macules, LEOPARD**** — Lentigines, Electrocardiographic conduction abnormalities, Ocular hypertelorism, Pulmonic stenosis, Abnormal genitalia, Retardation of growth, Deafness)

Гистологически выделяют также атипические нейрофибромы, состоящие из клеток с гиперхромными ядрами, с большим количеством рекуррентных хромосомных аберраций, в том числе с делецией локуса 9p21.3, содержащего гены *CDKN2A/B*. Следует отметить, что делеция 9p21.3 является специфическим признаком MPNST, поэтому данные атипичные нейрофибромы [11] отличаются частой злокачественной трансформацией [43].

Благодаря возможности выявления мутаций в гене *NF1* описаны клинические проявления НФ1, не соответствующие критериям диагностики NIH. Описаны больные НФ1 со множественными липомами [44, 45]. В 2021 году при секвенировании гена *NF1* двух пациентов из одной семьи с липоматозом и *CALM* позволило выявить миссенс-мутацию с.3445A>G (p.Met1149Val) [46]. Ранее, в 2020 году, миссенс-мутации, приводящие к замене метионина в 1149 положении нейрофибромина (p.Met1149) описаны у 62 пациентов НФ1 с мягким клиническим течением болезни, главным образом, в виде *CALM*, без видимых плексиформных нейрофибром и глиом [47]. В 2019 году были описаны 135 пациентов НФ1 из 103 неродственных семей, с идентичной трехнуклеотидной делецией с.2970_2972del, приводящей к выпадению метионина в нейрофибромине (p.Met992del). Все пациенты охарактеризованы атипичной клиникой с отсутствием у них кожных, подкожных или спинальных нейрофибром, а также глиом зрительных нервов. Однако у 38,8% пациентов отмечены когнитивные нарушения, у 4,8% — опухоли головного мозга вне зрительных нервов [1]. В 2019 году Trevisson E. с соавторами выявили миссенс-мутацию с.3112A>G (p.Arg1038Gly) у 7 пациентов НФ1, единственным проявлением болезни у которых были *CALM* [48].

В 2009 году Uradhyaya M. с соавторами, при исследовании пациентов НФ1 со спинальными плексиформными нейрофибромами, определили ассоциацию миссенс- и сплайсинговых мутаций в гене *NF1* у пациентов со скудными клиническими проявлениями болезни, не соответствующими критериям диагностики NIH [49]. В 2015 году Pinna V. с соавторами среди 786 обследованных пациентов НФ1 выявили 6 неродственных пациентов с идентичной миссенс-мутацией с.5425C>T (p.Arg1809Cys) с мягким течением болезни с характерными *CALM* и веснушчатостью, но отсутствием кожных или плексиформных нейрофибром, узелков Лиша, скелетных аномалий или глиом зрительных нервов [50]. Выявлены случаи НФ1 со стертой клинической картиной без видимых кожных или плексиформных нейрофибром при трехнуклеотидной делеции в 17 экзоне гена *NF1* (с.2970-2972 delAAT), приводящей к выпадению одной аминокислоты метионина (p.Met992) в нейрофибромине [5]. При миссенс-мутации с заменой аминокислоты аргинина в идентичном положении (p.Arg1809) у 136 пациентов с НФ1 определена характерная особенность НФ1 — только множественные *CALM*, без видимых кожных или плексиформных нейрофибром. Для данных пациентов был характерен Нуан-подобный синдром (25%), а также повышенный риск развития стеноза легочной артерии и низкого

роста [3]. Примечательно, что наличие множественных пигментных пятен, низкий рост и стеноз легочной артерии специфичны также для синдрома LEOPARD [51].

Гено-фенотипические корреляции при НФ1 определены и для микроделений локуса 17q11.2 вместе с геном *NF1* и фланкирующими его соседними генами, которые выявляются у 10% всех пациентов НФ1. У данных пациентов отмечаются более выраженные проявления болезни с когнитивным дефицитом и лицевым дизморфизмом [7], ранней манифестацией опухолей [52]. Наиболее часто выявляют 3 типа микроделений: тип 1 — размером 1,4 мегабаз с фланкированием проксимально *NF1-REPa* и дистально — *NF1-REP-c*; тип 2 размером 1,2 мегабаз с делецией генов *NF1*, *SUZ12* и *SUZ12P*; тип 3 — размером 1,0 мегабаз с точками разрыва в паралогичных областях в середине *NF1-REP-b* и дистально — *NF1-REP-c* [53]. Тип 1 выявляется в 70-80% случаев, тип 2 — в 10-23%, тип 3 — в 1-4%. Причиной является неаллельная гомологичная рекомбинация (NAHR) между низкокопийными повторами во время мейоза (типы 1 и 3) или митоза (тип 2) [7]. Более тяжелые проявления НФ1 при протяженных делециях всего гена *NF1* с соседними локусами [53], могут свидетельствовать о влиянии утраты расположенных в области микроделеции генов на патогенез НФ1. В частности, при типе 1 микроделеции утрачивается ген *HCA66*, белковый продукт которого взаимодействует с онкосупрессором Araf-1 (apoptotic protease activating factor-1). Соответственно, при инактивации *HCA66* клетки становятся менее восприимчивыми к апоптозу, что способствует усилению опухолевого синдрома при НФ1 [54].

Современные методы диагностики и лечения нейрофиброматоза 1-го типа

Поскольку клинические проявления НФ1 могут не соответствовать установленным NIH критериям, одним из важнейших методов диагностики болезни должна быть молекулярно-генетическая идентификация мутации во всех подозрительных случаях. Поскольку болезнь обусловлена герминативными гетерозиготными мутациями в гене *NF1*, для их выявления используют ДНК, выделенную из лейкоцитов периферической крови. В дальнейшем обнаружение внутригенных мутаций проводят с помощью секвенирования нового поколения (next-generation sequencing) с использованием программного обеспечения Integrative genomics viewer [55] и подтверждения результатов с помощью секвенирования по Сэнгеру [56]. Так как 10% случаев НФ1 обусловлены микроделениями локуса 17q11.2 [7], для их выявления используется метод лигирования мультиплексной амплификации зонда (MLPA) с анализом результатов при помощи программного обеспечения Coffalyser MLPA analysis software [57].

Идентификация мутации в гене *NF1* имеет важное значение для разработки лечения НФ1, поскольку при нонсенс-мутациях (составляют до 20% всех типов изменений при НФ1 [58]) возможно использование методики терминации трансляции преждевременных

стоп-кодона в рамке считывания. Для этого проводят псевдоуридилрование, ингибирование нонсенс-опосредованного распада мРНК и супрессорные тРНК [59]. При лечении муковисцедоза аминогликозидами было показано, что низкие дозы гентамицина при нонсенс-мутациях в гене CFTR (образование стоп-кодона в 542 и 553 аминокислотных остатках белкового продукта) способствуют трансляции белка нормальной длины в объеме 25 — 35% от нормы. Данный эффект связан с близкородственным неправильным спариванием аминоксил-тРНК с преждевременным стоп-кодом [60]: деоксистрептаминовое кольцо аминогликозидов, соединенное с несколькими аминасахарами, соединяется с центром декодирования рибосом (выполняет функцию корректуры для присоединения только родственных аминоксил-тРНК в пептидилтрансферазном центре рибосомы). Эффективность гентамицина в восстановлении экспрессии нормального белка при наличии преждевременного стоп-кодона доказана в экспериментах на мышах в отношении миодистрофии Дюшенна, нефрогенного несахарного диабета, гемофилии, дегенерации сетчатки, опосредованного APC рака ободочной кишки, синдрома Гурлера. К другим антибиотикам, вызывающим терминацию трансляции преждевременных стоп-кодонов, относятся негамицин (связывается с малой субъединицей рибосомы), спирамицин, джозамицин и тилозин. Подавление трансляции преждевременных стоп-кодонов в клетках млекопитающих без воздействия на терминацию трансляции в нормальных стоп-кодонах вызывает РТС124, известный как аталурен. Данный агент показал свою эффективность в отношении восстановления трансляции нормальных белков на моделях различных моногенных болезней [59]. Противоопухолевым действием обладают также антибиотики из группы тетрациклинов, которые ингибируют синтез белка в митохондриях опухолей, вызывая таким образом цитотоксический эффект. Кроме того, на культуре клеток MPNST больного НФ1 было показано, что доксициклин в сочетании с фотодинамическим воздействием, вызванным 5-аминолевулиновой кислотой оказывает выраженный цитотоксический эффект на опухолевые клетки [61]. Хотя подавление трансляции преждевременных стоп-кодонов показало свою эффективность в отношении онкосупрессорных генов при других наследственных опухолевых синдромах [59], в отношении НФ1 данных исследований не проводилось. Однако при глубоких интронных мутациях в гене *NF1*, вызывающих инсерции латентных экзонов в мРНК, экспериментальные исследования на линиях фибробластов и лимфоцитов показали эффективность антисмысловых олигомеров для восстановления нормального сплайсинга. Эти молекулы специфически связываются с новыми 5'-сайтами сплайсинга, необходимыми для включения латентных экзонов, и подавляют их, предотвращая образование мутантной мРНК [58, 62].

В настоящее время единственным препаратом, одобренным FDA (Food and Drug Administration) для таргетной терапии НФ1 является АТФ-независимый ингибитор митоген-активируемой протеинкиназы (МЕК)

селуметиниб [63]. Препарат рекомендован в дозе 25 мг на 1 м² площади тела. Еще в 2016 году были опубликованы результаты лечения 24 пациентов НФ1 — детей с помощью селуметиниба. При этом редко наблюдались побочные эффекты в виде угревой сыпи, бессимптомного повышения креатинкиназы, поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). После курсового лечения 28-дневными циклами у 71% детей было выявлено уменьшение размеров нейрофибром [64]. In vitro на линии клеток MPNST (NF1-/-) доказана эффективность селуметиниба в комплексной терапии с LDN-193189 (ингибитор рецептора BMP2 первого типа), в то время как изолированное применение LDN-193189 не давало должного антипролиферативного эффекта. Полученные результаты предполагают применение селуметиниба в комплексной химиотерапии MPNST [65]. В 2020 году Baldo F. с соавторами исследовали 17 детей с плексиформными нейрофибромами в течение 1 года приема селуметиниба и отметили уменьшение размеров (более 20% объема) опухолей у 16 из 17 пациентов НФ1 [66]. В 2020 году Santo V.E. с соавторами описали эффективность селуметиниба в лечении плексиформных нейрофибром у 18 из 19 пациентов НФ1 (95%) в первые 60 — 90 дней лечения [67]. В 2020 году в исследовании Gross A.M. с соавторами во второй фазе открытого клинического исследования применения селуметиниба по непрерывному графику (28-дневные циклы) у детей с НФ1 описали стойкое уменьшение размеров неоперабельных нейрофибром у 70% пациентов (35 из 44) [68]. Селуметиниб оказался эффективным для лечения опухолей головного мозга при НФ1: у 36% (9 из 25) пациентов с пилоцитарной астроцитомой 1 степени, у 40% (10 из 25) пациентов — с глиомой низкой степени злокачественности [69]. Терапия селуметинибом (12 циклов) у 24 пациентов НФ1 со спинальными нейрофибромами показала 75% эффективность [70].

Перспективным методом лечения НФ1 может стать генотерапия. Введение полноразмерного нормального гена *NF1* с использованием рекомбинантного аденоассоциированного вируса (rAAV), содержащего кассету экспрессии для замены мутантных аллелей и восстановления функции нейрофибромина затруднительно вследствие больших размеров кДНК (8500 п.н.). Поэтому, использование усеченных вариантов гена *NF1*, сохраняющих функциональные домены, эффективнее [58]. In vitro на клеточных линиях MPNST и клеток Шванна человека была использована панель векторов AAV для восстановления Ras-ГТФазной активности нейрофибромина. В результате определено значительное восстановление способности подавлять онкогены RAS с помощью домена нейрофибромина [71]. На линиях клеток нейрофибром показано частичное восстановление их нормальной онкосупрессорной функции при трансфекции изолированных доменов GRD, CSRD, LRD, CTD гена *NF1* в их геномы. Данные последовательности рекомбинантного трансгена могут быть сконструированы для кодирования усеченных функциональных белков, которые легко упаковываются в вирусные векторы [72].

Заключение

Нейрофиброматоз 1-го типа является самым распространенным наследственным опухолевым синдромом. Рядом авторов описаны атипичные проявления НФ1, в том числе со множественными липомами, а также не соответствующими критериям NIH. Поскольку для ряда семейных липоматозов не установлена генетическая этиология, сделано предположение, что они могут быть атипичными проявлениями НФ1 и других наследственных опухолевых синдромов. Об этом свидетельствуют приведенные в настоящем обзоре данные о результатах работ различных авторов. Для подтверждения данного предположения необходимо создание стандартизированной панели поиска мутаций в онкосупрессорных генах, вовлеченных в болезни, характеризующиеся развитием множественных липом или/и CALM. В современной медицине необходимо широкое внедрение в клиническую практику с доступностью для пациентов методов молекулярно-генетического подтверждения диагноза НФ1. Это позволит идентифицировать болезнь на ранних стадиях и проводить эффективные методы лечения с использованием ингибиторов митоген-активируемой киназы.

Список литературы/ References:

- Koczkowska M., Callens T., Gomes A. et al. Expanding the clinical phenotype of individuals with a 3-bp in-frame deletion of the NF1 gene (c.2970_2972del): and update of genotype-phenotype correlation. *Genet Med.* 2019; 21(4): 867-876. doi: 10.1038/s41436-018-0326-8.
- Barrea C., Vaessen S., Bulk S. et al. Phenotype-Genotype Correlation in Children with Neurofibromatosis Type 1. *Neuropediatrics.* 2018; 49(3): 180-184. doi: 10.1055/s-0037-1620239.
- Rojnueangnit K., Xie J., Gomes A. et al. High Incidence of Noonan Syndrome Features Including Short Stature and Pulmonic Stenosis in Patients carrying NF1 Missense Mutations Affecting p.Arg1809: Genotype-Phenotype Correlation. *Hum Mutat.* 2015; 36(11): 1052-63. doi: 10.1002/humu.22832.
- Ratner N., Miller S.J. A RASopathy gene commonly mutated in cancer: the neurofibromatosis type 1 tumour suppressor. *Nat Rev Cancer.* 2015; 15(5): 290-301. doi: 10.1038/nrc3911.
- Upadhyaya M., Huson S.M., Davies M. et al. An absence of cutaneous neurofibromas associated with a 3-bp inframe deletion in exon 17 of the NF1 gene (c.2970-2972 delAAT): evidence of a clinically significant NF1 genotype-phenotype correlation. *The American Journal of Human Genetics.* 2007; 80: 140-151. doi: 10.1086/510781.
- Quintans B., Pardo J., Campos B. et al. Neurofibromatosis without Neurofibromas: Confirmation of a Genotype-Phenotype Correlation and Implications for Genetic Testing. *Case Rep Neurol* 2011; 3(1):86-90. doi: 10.1159/000327557.
- Buki G., Zsigmond A., Czako M. et al. Genotype-Phenotype Associations in Patients with Type-1, Type-2, and Atypical NF1 Microdeletions. *Front. Genet.* 2021; 12: 673025. doi: 10.3389/fgene.2021.673025.
- Galbiati M., Lettieri A., Micalizzi C. et al. Natural history of acute lymphoblastic leukemia in neurofibromatosis type 1 monozygotic twins. *Leukemia.* 2013; 27(8): 1778-81. doi: 10.1038/leu.2013.55.
- Tabata M.M., Li S., Knight P. et al. Phenotypic heterogeneity of neurofibromatosis type 1 in a large international registry. *J Clin Insight* 2020; 5(16): e136262. doi: 10.1172/jci.insight.136262.
- Yu Y., Choi K., Wu J. et al. NF1 patient missense variants predict a role for ATM in modifying neurofibroma initiation. *Acta Neuropathol* 2020; 139(1): 157-174. doi: 10.1007/s00401-019-02086-w.
- Beert E., Brems H., Daniels B. et al. Atypical neurofibromas in neurofibromatosis type 1 are premalignant tumors. *Genes Chromosomes Cancer.* 2011; 50(12): 1021-32. doi: 10.1002/gcc.20921.
- Lalor L., Davies O.M., Basel D. et al. Café au lait spots: When and how to pursue their genetic origins. *Clin. Dermatol.* 2020; 38: 421-431. doi: 10.1016/j.clindermatol.2020.03.005.
- Ruggieri M., Pratico A.D., Serra A. et al. Childhood neurofibromatosis type 2 (NF2) and related disorders: from bench to bedside and biologically targeted therapies. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* 2016; 36(5): 345-367. doi: 10.14639/0392-100X-1093.
- Sumner K., Crockett D.K., Muram T. et al. The SPRED1 Variants Repository for Legius Syndrome. *G3 (Bethesda).* 2011; 1(6): 451-6. doi: 10.1534/g3.111.000687.
- Yue X., Zhao X., Dai Y. et al. Leopard syndrome: the potential cardiac defect underlying skin phenotypes. *Hereditas.* 2021; 158(1): 34. doi: 10.1186/s41065-021-00199-5.
- Karalis A., Tischkowitz M., Millington G.W.M. Dermatological manifestations of inherited cancer syndromes in children. *Br. J. Dermatol.* 2011; 164: 245-256. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10100.x.
- Kuhlen M., Borkhardt A. Cancer susceptibility syndromes in children in the area of broad clinical use of massive parallel sequencing. *Eur. J. Pediatr.* 2015; 174(8): 987-97. doi: 10.1007/s00431-015-2565-x.
- Baris H.N., Barnes-Kedar I., Toledano H. et al. Constitutional Mismatch Repair Deficiency in Israel: High Proportion of Founder Mutations in MMR Genes and Consanguinity. *Pediatr. Blood Cancer.* 2016; 63(3): 418-27. doi: 10.1002/pbc.25818.
- Yotsumoto Y., Harada A., Tsugawa J. et al. Infantile macrocephaly and multiple subcutaneous lipomas diagnosed with PTEN hamartoma tumor syndrome: A case report. *Mol. Clin. Oncol.* 2020; 12: 329-335. doi: 10.3892/mco.2020.1988.
- Dos Santos A.C.E., Heck B., Camargo B.D., et al. Prevalence of Café-au-Lait Spots in children with solid tumors. *Genet. Mol. Biol.* 2016; 39: 232-8. doi: 10.1590/1678-4685-GMB-2015-0024.
- Greenberger S., Berkun Y., Ben-Zeev B. et al. Dermatologic manifestations of ataxia-telangiectasia syndrome. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2013; 68: 932-6. doi: 10.1016/j.jaad.2012.12.950.
- Ehninger D., Silva A. Rapamycin for treating Tuberous Sclerosis and Autism Spectrum Disorders. *Trends Mol Med.* 2011; 17: 78-87.
- Luk H.M., Yeung K.S., Wong W.L. et al. Silver-Russell syndrome in Hong Kong. *Hong Kong Med. J.* 2016; 22: 526-33. doi: 10.12809/hkmj154750.
- Takenouchi T., Shimizu A., Torii C. et al. Multiple café au lait spots in familial patients with MAP2K2 mutation. *Am. J. Med. Genet.* 2014; 164A: 392-6.
- Bettgowda C., Upadhyaya M., Evans D.G. et al. Genotype-Phenotype Correlations in Neurofibromatosis and Their Potential Clinical use. *Neurology* 2021; 10.1212/WNL.0000000000012436.
- Portocarrero L.K.L., Quental K.N., Samorano L.P. et al. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria. *An. Bras. Dermatol.* 2018; 93: 323-331. doi: 10.1590/abd1806-4841.20186972.
- Батюшин М.М., Пасечник А.В., Садовнича Н.А. Множественный липоматоз (болезнь Маделунга) и поражение почек. Два клинических случая. *Нефрология.* 2013; 17(5): 89-95. DOI: 10.24884/1561-6274-2013-17-5-89-95.

- Batyushin M.M., Pasechnik A.V., Sadovnichaya N.A. Multiple lipomatosis (Madelung's disease) and kidney injury. Two clinical cases. *Nephrologiya*. 2013; 17(5): 89-95. DOI: 10.24884/1561-6274-2013-17-5-89-95 [In Russian].
28. Sawyer S.L., Ng A.C.-H., Innes A.M. et al. Homozygous mutations in MFN2 cause multiple symmetric lipomatosis associated with neuropathy. *Hum. Mol. Genet.* 2015; 24(18): 5109-14. doi: 10.1093/hmg/ddv229.
 29. Liu Q., Lyu H., Xu B. et al. Madelung Disease Epidemiology and Clinical Characteristics: a Systemic Review. *Aesthetic Plast Surg.* 2021; 45(3): 977-986.
 30. Hasbani G.E., Assaker R., Nithsoontorn S. et al. Madelung's Disease Leading to Presenile Dementia in a Non-alcoholic Patient. *Med. Arch.* 2019; 73(4): 285-287. doi: 10.5455/medarch.2019.73.285-287.
 31. Hansson E., Svensson H., Brorson H. Review of Dercum's disease and proposal of diagnostic criteria, diagnostic methods, classification and management. *Orphanet J Rare Dis.* 2012; 7: 23. doi: 10.1186/1750-1172-7-23.
 32. Maheshwari S., Arora E.L. Exploring a Tumor Spectrum in Patient with Familial Angiolipomatosis. *Asian J. Neurosurg.* 2019; 14(3): 886-889. doi: 10.4103/ajns.AJNS_295_17.
 33. Garib G., Siegal G.P., Andea A.A. Autosomal-dominant familial angiolipomatosis. *Cutis.* 2015; 95: E26-29.
 34. Beltran K., Herbst K.L. Differentiating lipedema and Dercum's disease. *Int. J. Obes. (Lond).* 2017; 41: 240-245. doi: 10.1038/ijo.2016.205.
 35. Herbst K.L., Feingold K.R., Anawalt B. et al. Subcutaneous Adipose Tissue Diseases: Dercum Disease, Lipedema, Familial Multiple Lipomatosis, and Madelung Disease. 2019. Endotext (Internet). PMID: 31895524. Bookshelf ID: NBK552156.
 36. Wei C.J., Gu S.C., Ren J.Y. et al. The impact of host immune cells on the development of neurofibromatosis type 1: The abnormal immune system provides an immune microenvironment for tumorigenesis. *Neurooncol. Adv.* 2019; 1(1): vdz037. doi: 10.1093/oaajnl/vdz037.
 37. Ware R., Mane A., Saini S. et al. Familial multiple lipomatosis—a rare syndrome diagnosed on FNAC. *International Journal of Medical Science and Public Health.* 2016; 5: 367-369.
 38. Genuardi M., Klutz M., Devriendt K. et al. Multiple lipomas linked to an RB1 gene mutation in a large pedigree with low penetrance retinoblastoma. *Eur J Hum Genet.* 2001; 9: 690-694. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200694.
 39. Morelli A., Falchetti A., Weinstein L. et al. RFLP analysis of human chromosome 11 region q13 in multiple symmetric lipomatosis and multiple endocrine neoplasia type 1-associated lipomas. *Biochem Biophys Res. Commun.* 1995; 207:363-368. doi: 10.1006/bbrc.1995.1196.
 40. Oktenli C., Gul D., Deveci M.S. et al. Unusual features in a patient with neurofibromatosis type 1: multiple subcutaneous lipomas, a juvenile polyp in ascending colon, congenital intrahepatic portosystemic venous shunt, and horseshoe kidney. *Am. J. Med. Genet. A.* 2004; 127: 298-301. doi: 10.1002/ajmg.a.30008.
 41. Lee C.H., Spence R.A.J., Upadhyaya M., et al. Familial multiple lipomatosis with clear autosomal dominant inheritance and onset in early adolescence. *B.M.J. Case Rep.* 2011; 2011: bcr1020103395. doi: 10.1136/bcr.10.2010.3395.
 42. Lee S., Bak H., Ahn S.K. Liponeurofibroma: Clinicopathological features and histogenesis. *J Dermatol.* 2018; 45(4): 416-424. doi: 10.1111/1346-8138.14238.
 43. Miettinen M.M., Antonescu C.R., Fletcher C.D.M. et al. Histopathologic evaluation of atypical neurofibromatous tumors and their transformation into malignant peripheral nerve sheath tumor in patients with neurofibromatosis 1 — a consensus overview. *Hum Pathol* 2017; 67: 1-10. doi: 10.1016/j.humpath.2017.05.010.
 44. Miraglia E., Fino P., Lopez T. et al. Multiple lipomas in a patient with Neurofibromatosis Type 1. *G Ital Dermatol Venereol.* 2019; 154(6): 734-735. doi: 10.23736/S0392-0488.18.05869-8.
 45. Miraglia E., Calvieri S., Giustini S. Lipomas in neurofibromatosis type 1: a single-institution experience. *G Ital Dermatol Venereol.* 2020; 155(3): 375-376. doi: 10.23736/S0392-0488.18.06044-3.
 46. Ramirez E., Morris S.M., Turner T.N., et al. Familial Lipomas Without Classic Neurofibromatosis-1 Caused by a Missense Germline NF1 Mutation. *Neurol Genet* 2021; 7(3): e582. doi: 10.1212/NXG.0000000000000582.
 47. Koczkowska M., Callens T., Chen Y. et al. Clinical spectrum of individuals with pathogenic NF1 missense variants affecting p.Met1149, p.Arg1276, and p.Lys1423: genotype-phenotype study in neurofibromatosis type 1. *Hum Mutat* 2020; 41(1): 299-315. doi: 10.1002/humu.23929.
 48. Trevisson E., Morbidoni V., Forzan M. et al. The Arg1038Gly missense variant in the NF1 gene causes a mild phenotype without neurofibromas. *Mol Genet Genomic Med* 2019; 7(5): e616. doi: 10.1002/mgg3.616.
 49. Upadhyaya M., Spurlock G., Kluwe L. et al. The spectrum of somatic and germline NF1 mutations in NF1 patients with spinal neurofibromas. *Neurogenetics* 2009; 10(3): 251-63. doi: 10.1007/s10048-009-0178-0.
 50. Pinna V., Lanari V., Daniele P. et al. p.Arg1809Cys substitution in neurofibromin is associated with a distinctive NF1 phenotype without neurofibromas. *Eur J Hum Genet* 2015; 23: 1068-1071. doi: 10.1038/ejhg.2014.243.
 51. Rahal N., Sadi A., Cohen-Barak E. et al. LEOPARD syndrome: A report of a case with a novel PTPN11 mutation. *JAAD Case Rep* 2021; 11: 57-59. doi: 10.1016/j.jidcr.2021.03.022.
 52. Kang E., Kim Y.M., Seo G.H. et al. Phenotype categorization of neurofibromatosis type 1 and correlation to NF1 mutation types. *J Hum Genet.* 2020; 65(2): 79-89. doi: 10.1038/s10038-019-0695-0.
 53. Pasmant E., Sabbagh A., Masliah-Planchon J. et al. Role of noncoding RNA ANRIL in genesis of plexiform neurofibromas in neurofibromatosis type 1. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(22): 1713-22. doi: 10.1093/jnci/djr416.
 54. Sharafi P., Ayter S. Possible modifier genes in the variation of neurofibromatosis type 1 clinical phenotypes. *J Neurogenet* 2018;32(2):65-77. doi: 10.1080/01677063.2018.1456538.
 55. Robinson J.T. Integrative genomics viewer. *Nat. Biotechnol.* 2011; 29: 24-26. doi: 10.1038/nbt.1754.
 56. Tsipi M., Poulou M., Fylaktou I. et al. Phenotypic expression of a spectrum of Neurofibromatosis Type 1 (NF1) mutations identifies through NGS and MLPA. *J. Neurol. Sci.* 2018; 395: 95-105. doi: 10.1016/j.jns.2018.10.006.
 57. Coffa J., van den Berg J. Analysis of MLPA data using novel software coffalyser.NET by MRC-Holland. *Modern Approaches To Quality Control.* 2011; 125-150.
 58. Walker J.A., Upadhyaya M. Emerging therapeutic targeting for neurofibromatosis. *Expert. Opin. Ther. Targets.* 2018; 22(5): 419-437. doi: 10.1080/14728222.2018.1465931.
 59. Keeling K.M., Xue X., Gunn G., et al. Therapeutics based on stop codon readthrough. *Annu. Rev. Genomics. Hum. Genet.* 2014; 15: 371-394. doi: 10.1146/annurev-genom-091212-153527.
 60. Crawford D.K., Mullenders J., Pott J. et al. Targeting G542X CFTR nonsense alleles with ELX-02 restores CFTR function in human-derived intestinal organoid. *J. Cyst. Fibros.* 2021; 20(3): 436-442. doi: 10.1016/j.jcf.2021.01.009.

61. Lee M.J., Hung S.H., Huang M.C. et al. Doxycycline potentiates antitumor effect of 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy in malignant peripheral nerve sheath tumor cells. *PLoS One*. 2017; 12(5): e0178493. doi: 10.1371/journal.pone.0178493.
62. Brosseau J.P., Liao C.P., Le L.Q. Translating current basic research into future therapies for neurofibromatosis type 1. *Br. J. Cancer*. 2020; 123: 178-186. doi: 10.1038/s41416-020-0903-x.
63. Galvin R., Watson A.L., Largaespada D.A. et al. Neurofibromatosis in the Era of Precision Medicine: Development of MEK Inhibitors and Recent Successes with Selumetinib. *Curr. Oncol. Rep.* 2021; 23(4): 45. doi: 10.1007/s11912-021-01032-y.
64. Dombi E., Baldwin A., Marcus L. et al. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type1-Related Plexiform Neurofibromas. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375(26): 2550-2560. doi: 10.1056/NEJMoa1605943.
65. Ahsan S., Ge Y., Tainsky M.A. Combinatorial therapeutic targeting of BMP2 and MEK-ERK pathways in NF1-associated malignant peripheral nerve sheath tumors. *Oncotarget*. 2016; 7(35): 57171-57185. doi: 10.18632/oncotarget.11036.
66. Baldo F., Grasso A.G., Wiel L.C. et al. Selumetinib in the Treatment of Symptomatic Intractable Plexiform Neurofibromas in Neurofibromatosis Type 1: A Prospective Case Series with Emphasis on Side Effects. *Paediatr. Drugs*. 2020; 22(4): 417-423. doi: 10.1007/s40272-020-00399-y.
67. Santo V.E., Passos J., Nzwalo H. et al. Selumetinib for plexiform neurofibromas in neurofibromatosis type 1: a single-institution experience. *J. Neurooncol.* 2020; 147(2): 459-463. doi: 10.1007/s11060-020-03443-6.
68. Gross A.M., Wolters P.L., Dombi E. et al. Selubetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(15): 1430-1442. doi: 10.1056/NEJMoa1912735.
69. Fangusaro J., Onar-Thomas A., Poussaint T.Y. et al. Selumetinib in paediatric patients with BRAF-aberrant or neurofibromatosis type-1-associated recurrent, refractory, or progressive low-grade gliomas: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20(7): 1011-1022. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30277-3.
70. Jackson S., Baker E.H., Gross A.M. et al. The MEK inhibitor selumetinib reduces spinal neurofibroma burden in patients with NF1 and plexiform neurofibromas. *Neurooncol. Adv.* 2020; 2(1): vdaa095. doi: 10.1093/monjnl/vdaa095.
71. Bai R.Y., Esposito D., Tam A.J. et al. Feasibility of using NF1-GRD and AAV for gene replacement therapy in NF1-associated tumors. *Gene Ther.* 2019; 26(6): 277-286. doi: 10.1038/s41434-019-0080-9.
72. Cui X.W., Ren J.Y., Gu Y.H. et al. NF1, Neurofibromin and Gene Therapy: Prospects of Next-Generation Therapy. *Curr. Gene Ther.* 2020; 20(2): 100-108. doi: 10.2174/1566523220666200806111451.

J Nephrol 2022 Mar 2.

doi: 10.1007/s40620-022-01274-4. Online ahead of print.

Renata Prata Cunha Bernardes Rodrigues, Maria Tereza Campos Vidigal,
Walbert A Vieira, Gustavo G Nascimento, Robinson Sabino-Silva,
Cauane Blumenberg, Michelle F Siqueira, Walter L Siqueira, Luiz Renato Paranhos

Salivary Changes in Chronic Kidney Disease and in Patients Undergoing Hemodialysis: a Systematic Review and Meta-Analysis

Изменения слюны у пациентов с хронической болезнью почек и у пациентов, находящихся на гемодиализе: обзор и метаанализ

Цели: исследование направлено на описание изменений скорости потока слюны и ее ионного состава у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и здоровой популяции, а также изучения влияние гемодиализа на эти параметры. Проводилась оценка pH, определение концентраций кальция, фосфатов и фосфора. **Методы.** Был проведен библиографический поиск в девяти базах данных для поиска всех типов исследований, включая обсервационные клинические исследования, без ограничений в отношении года публикации или языка. Два рецензента отобрали исследования, извлекли данные и оценили риск систематической ошибки с помощью инструментов JBI. Метаанализ случайных эффектов был выполнен с использованием стандартизированной разности средних (SMD) в качестве оценки эффекта с доверительным интервалом 95%. **Результаты.** Тридцать три исследования были включены в качественный синтез, а 31 исследование было включено в метаанализ. Пациенты с хронической болезнью почек имели более низкую скорость слюноотделения (SMD: -1,73; 95% ДИ=-2,14; -1,31), более высокий pH (SMD: 1,57; 95% ДИ=1,11; 2,03) и более высокую концентрацию фосфора (SMD: 0,86; 95% ДИ=0,63; 1,09) в слюне. В то же время скорость слюноотделения и pH претерпели значительные изменения после гемодиализа с более высокой скоростью слюноотделения (SMD: 0,53; 95% ДИ=0,25; 0,81) и более низким pH (SMD: -0,53; 95% ДИ=-0,88; -0,19). у пациентов, находящихся на лечении гемодиализом. **Вывод:** у пациентов с хронической болезнью почек наблюдается снижение скорости слюноотделения и повышение pH и концентрации фосфора в слюне. Гемодиализ может увеличить скорость слюноотделения у этих пациентов.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек; слюна; состав слюны; скорость слюноотделения

**И.Т. Муркамилов^{*1,2}, И.С. Сабиров², В.В. Фомин³,
Ж.А. Муркамилова², И.О. Кудайбергенова¹, Ф.А. Юсупов⁴**

¹ — Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан

² — ГОУ ВПО Кыргызско-Российский славянский университет, Бишкек, Кыргызстан

³ — ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

⁴ — Ошский государственный университет, Ош, Кыргызстан

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

**I.T. Murkamilov^{*1,2}, I.S. Sabirov², V.V. Fomin³, Zh.A. Murkamilova²,
I.O. Kudaibergenova¹, F.A. Yusupov⁴**

¹ — I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan

² — SEI HPE Kyrgyz Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan

³ — FSAEI HE First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia

⁴ — Osh State University, Osh, Kyrgyzstan

Chronic Kidney Disease and Malignant Neoplasms: The Current State of the Problem

Резюме

Хроническая болезнь почек является фактором риска заболевания других органов. Больные с патологией почек имеют повышенный риск развития и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, кроме того есть также свидетельства того, что риск рака и смертность от рака могут быть увеличены у людей с хронической болезнью почек. Хроническая болезнь почек и злокачественные новообразования взаимосвязаны в обоих направлениях: рак может вызывать прямое поражение почечной ткани или косвенное через побочные эффекты лечения онкологического процесса. В свою очередь хроническая болезнь почек, наоборот, может быть фактором риска развития злокачественных новообразований. Кроме того, оба патологических процесса могут иметь общие факторы риска. Хроническая болезнь почек может возникнуть в результате применения химиотерапевтических средств. Многие из существующих и недавно разработанных химиотерапевтических агентов против рака нефротоксичны и могут способствовать дисфункции почек, которая часто проявляется на терминальных стадиях рака. На сегодняшний день терапевтические вмешательства в борьбе с прогрессирующим ростом онкологических заболеваний может ускорить развитие хронической болезни почек. В статье приводятся данные о взаимовлиянии хронической болезни почек и развития злокачественных новообразований. Рассмотрены нефрологические аспекты клинической картины онкологических заболеваний. Обсуждаются механизмы негативного влияния на почечную ткань противоопухолевых препаратов — цисплатина, ифосфамида, метотрексата и циклофосфамида. Учитывая связь между заболеванием почек и развитием, а также и лечением рака, в обзорной статье подчеркивается важность междисциплинарного сотрудничества между онкологами и нефрологами для прогнозирования и предотвращения нефротоксичных эффектов проводимой противоопухолевой химиотерапии, а по мере внедрения новых методов лечения злокачественных новообразований требуется надлежащая диагностика и лечение возникающих в ходе терапии новых почечных токсических эффектов.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, злокачественные новообразования, нефротоксичность, канцерогенное действие лекарств, цисплатин, ифосфамид, метотрексат, циклофосфамид

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 13.05.2021 г.

Принята к публикации 03.11.2021 г.

*Контакты: Илхом Торобекович Муркамилов, e-mail: murkamilov.i@mail.ru

*Contacts: Ilkhom T. Murkamilov, e-mail: murkamilov.i@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>

Для цитирования: Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В. и др. ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(2): 104-112. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-12-2-104-112

Abstract

Chronic kidney disease is a risk factor for other organ disease. People with kidney disease have an increased risk of developing and dying from cardiovascular disease, and there is also evidence that the risk of cancer and cancer mortality may be increased in people with chronic kidney disease. Chronic kidney disease and malignant neoplasms are interconnected in both directions: cancer can cause damage to the kidney tissue directly or indirectly through the side effects of cancer treatment. In turn, chronic kidney disease, on the contrary, can be a risk factor for the development of malignant neoplasms. In addition, both pathological processes can share common risk factors. Chronic kidney disease can result from the use of chemotherapy drugs. Many of the existing and recently developed cancer chemotherapeutic agents are nephrotoxic and can contribute to renal dysfunction, which often manifests itself in terminal cancer. To date, therapeutic interventions to combat the progressive growth of cancer can accelerate the progression of chronic kidney disease. The article provides data on the interaction of chronic kidney disease and the development of malignant neoplasms. The nephrological aspects of the clinical picture of oncological diseases are considered. The mechanisms of the negative effect on the renal tissue of anticancer drugs — cisplatin, ifosfamide, methotrexate and cyclophosphamide — are discussed. Given the link between kidney disease and the development and treatment of cancer, the review article highlights the importance of interdisciplinary collaboration between oncologists and nephrologists to predict and prevent nephrotoxic effects of cancer chemotherapy, and as new treatments for malignant neoplasms are introduced, proper diagnosis and treatment of emerging malignancies is required. new renal toxic effects.

Key words: *chronic kidney disease, malignant neoplasms, nephrotoxicity, carcinogenic effect of drugs, cisplatin, ifosfamide, methotrexate and cyclophosphamide*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 13.05.2021

Accepted for publication on 03.11.2021

For citation: Murkamilov I.T., Sabirov I.S., Fomin V.V. et al. Chronic Kidney Disease and Malignant Neoplasms: The Current State of the Problem. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(2): 104-112. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-12-2-104-112

ВОЗ — Всемирная Организация Здравоохранения, ГД — гемодиализ, ЗНО — злокачественные новообразования, НС — нефротический синдром, ОПП — острое повреждение почек, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек, ЦФ — циклофосфамид

Введение

Факторы риска онкологических болезней, как и других хронических неинфекционных заболеваний, в том числе хронической болезни почек (ХБП) во многом совпадают. Не вызывает сомнения, что последние годы повсеместно выявляется прогрессирующий рост частоты злокачественных новообразований (ЗНО). В общей популяции на рост заболеваемости ЗНО влияют увеличение продолжительности жизни населения, урбанизация, появление новых канцерогенных воздействий, наследственная отягощенность, улучшение диагностики онкологических заболеваний и др. [1]. По отчетам Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) рак является второй из основных причин смерти в мире [2]. Так, в 2018 году от новообразований умерли 9,6 млн человек [2]. Рак становится причиной практически каждой шестой смерти в мире [2]. Бакалец Н.Ф. и соавт. (2016) сообщают, что в мире ежегодно регистрируется более 10 млн новых случаев новообразований и с каждым годом это число растет [3]. По сведениям Республиканского медико-информационного центра в Кыргызстане ЗНО занимают второе место в структуре причин смерти. Только в 2018 году было зафиксировано 4,1 тыс. смертей от новообразований, что составило 12,6% от общего числа умерших. Причем, в числе умерших от онкологических заболеваний смертность

среди лиц трудоспособного возраста составила 1,8 тыс., или 43,3% общего числа умерших от данной причины, а старших возрастных групп — 2,3 тыс. умерших, или 54,7%. Следует также отметить, что в структуре причин первичной инвалидности доля ЗНО составила 10,1%.

Согласно литературным данным, ЗНО повышают риск почечных заболеваний, а их наличие оказывает негативное влияние на общий прогноз [4]. Вместе с тем, у больных с ХБП на стадии почечной недостаточности увеличивается риск развития ЗНО различной локализации [5]. Следовательно, ХБП является независимым предиктором развития ЗНО. Кроме того, у лиц с опухолями почек повышен риск развития и прогрессирования ХБП, связанных с проведением лечебно-диагностических мероприятий по поводу рака почки [4].

Рак ободочной и прямой кишки является третьим наиболее распространенным ЗНО и второй по значимости причиной смерти от рака во всем мире [6]. Повышенный риск развития колоректального рака у больных с ХБП отмечено в мета-анализе Komaki Y. и соавторов в 2018 г [7]. Показатели выживаемости больных с ХБП и новообразованиями ободочной и прямой кишки были достоверно хуже [7].

В популяционном когортном исследовании отмечено, что относительный риск развития ЗНО у мужчин значительно выше, при скорости клубочковой

фильтрации (СКФ) менее 55 мл/мин, при этом риск развития рака на 29% увеличивается на каждые 10 мл снижения СКФ. У больных с ХБП заболеваемость неходжкинской лимфомой, саркомой Капоши, а также раком губы, толстой кишки и щитовидной железы была значительно выше [8]. Нужно сказать, что риск ЗНО высок также среди лиц, находящихся на программном гемодиализе (ГД) [9]. В связи с этим, отдельные исследователи рекомендуют проводить регулярный скрининг на ЗНО у больных, которые находятся на программном ГД более 3 лет, что может увеличить ожидаемую продолжительность жизни [9]. Между тем, другие исследователи считают, что, несмотря на повышенный риск развития ЗНО у больных получающих хронический ГД, рутинный скрининг у всех лиц не рекомендуется [9]. Регулярный скрининг должен быть индивидуализирован в соответствии с ожидаемой продолжительностью жизни больного и потенциалом будущей трансплантации почки [8-10]. Следует отметить, что частота и характер ЗНО у лиц с ХБП могут различаться в разных географических районах. Так, мета-анализ Leeaphorn N. и соавт. (2014) показал, что распространенность ЗНО у больных с мембранозным гломерулонефритом (ГЛН) у большей части жителей достигает до 10% [11]. Важно отметить, что данный мета-анализ объединил результаты 6 исследований с общим количеством больных 785, средний возраст участников мембранозным ГЛН и раком составил 67 ± 7 лет, и в $20 \pm 6,8\%$ случаев диагноз рак предшествовал диагнозу мембранозный ГЛН [11]. Подавляющее большинство опухолей, связанных с мембранозным ГЛН, составляли рак легких и предстательной железы. Гематологические ЗНО также следует рассматривать как один из потенциальных видов рака, связанных с мембранозным ГЛН [11].

По сведениям Neaf J.G. и соавт. (2019) гипертоническая нефропатия связана с повышенным риском развития ЗНО кожи и почек [12]. Предполагается, что риск ЗНО при ХБП связан с протеинурией и величиной СКФ. Позже в популяционном исследовании Ahn S.Y. и соавт. (2020) показана связь протеинурии с повышенным риском развития новообразований [13]. Различные виды ЗНО были связаны с ГЛН, либо они были выявлены в ходе диагностики ГЛН [14]. Ryu J. и соавт. (2019) проанализировали клиничко-лабораторные данные 1155 пациентов с ГЛН, которым была проведена нефробиопсия [15]. Возраст больных составил $49,7 \pm 17,3$ лет. Среди обследованных доля лиц с иммуноглобулин-А-нефропатией составила 37,9%, а мембранозным ГЛН — 13,5% [15]. По сравнению с общей популяцией встречаемость ЗНО была в три раза выше у пациентов с ГЛН в возрасте старше 50 лет [15]. Амилоидоз был наиболее распространенным типом ГЛН, связанным со ЗНО (20,7%) [15]. По сравнению с другими типами ГЛН у больных с амилоидозом ЗНО наблюдались почти в 28 раз чаще, чем в общей популяции [15].

Развитие ХБП у больных с ЗНО может быть обусловлено наличием факторов риска, а также потенцирующим онкогенез влиянием используемой терапии. В 2014 году И.Б. Колина и И.Н. Бобкова опубликовали статью по проблемам поражения почек при ЗНО [5].

Так, авторы выделяют в зависимости от механизма развития следующие виды нефропатии при ЗНО [5]:

- поражения, вызванные механическим воздействием опухоли;
- поражения, вызванные лечением опухолей;
- паранеопластические нефропатии;
- поражения, обусловленные метаболическими факторами.

Длительная гормональная терапия сопровождается изменением метаболизма липидов, углеводов и пуринов, в результате чего повышается риск развития и прогрессирования атеросклероза [16]. Кроме того, ряд онкологических препаратов, используемые при лечении ЗНО могут провоцировать развитие поражения сосудов даже при отсутствии других факторов риска [16]. В частности, цисплатин, паклитаксел, L-аспарагиназа, метотрексат, 5-фторурацил, вызывая эндотелиальную дисфункцию, могут приводить к почечным заболеваниям [16]. Поражение клубочков почек при ЗНО встречается редко и носит морфологически гетерогенный характер [17, 18]. Внезапное ухудшение функции почек и синдром лизиса опухоли подробно были изложены в публикации И.Б. Колина и И.Н. Бобковой [5].

Паранеопластические синдромы

Под паранеопластическим синдромом (ПС) подразумевается неспецифические синдромы злокачественного роста. По современным данным ПС включает разнообразные патологические проявления, обусловленные опосредованным влиянием опухолевого процесса на метаболизм, иммунитет и функциональную активность различных органов [18]. В медицинском лексиконе термин «паранеопластический синдром» используется с 1948 г. В 2010 году в 3-м номере журнала «Клиническая нефрология» была опубликована редакционная статья «Е.М. Тареев и учение о нефрите (к 115-летию со дня рождения)» [19]. В ней описываются разнообразные клиничко-морфологические варианты поражения почек в рамках паранеопластического и паратуберкулезного синдромов [19]. Так, в рамках ПС при одной и той же злокачественной опухоли (например, нефрокарциноме или лимфогранулематозе) у одного больного может развиваться ГЛН (чаще мембранозный ГЛН, но также и другие морфологические варианты ГЛН), а у другого — амилоидоз [19]. Предсказать вариант поражения почек трудно, поскольку в этой ситуации, как и в случае действия “простудного”, лекарственного, наконец инфекционного факторов, нефрит является проявлением индивидуальной сверхчувствительности [19]. Акцент, который сделал Е.М. Тареев на этом тезисе, очень важен для понимания его взгляда в отношении теоретических концепций патогенеза нефрита и особенно подходов к классификации болезней почек [19].

В 1922 году Galloway представил концепцию паранеопластической гломерулопатии [20], но первое оригинальное исследование, в котором подчеркивается взаимосвязь между раком и нефротическим синдромом

(НС), было опубликовано в 1966 году Lee J.C. и его коллегами [21]. В русскоязычной литературе интерес к ПС был привлечен, прежде всего, работами Е.М. Тареева и его научной школы, в которых впервые описаны неспецифические реакции у больных с ЗНО различной локализации [22–24].

В публикации Л.И. Аниконовой и соавт. (2016) приводятся критерии гломерулопатии связанной с ПС: 1) наличие хронологической связи между постановкой диагнозов гломерулярного синдрома и опухоли; 2) параллельная эволюция опухоли и синдрома достигнутой специфической цитотоксической терапией; 3) существование патогенетической связи между гломерулопатией и опухолью [25]. Если взять отдельные виды новообразований, то связь НС с хроническим лимфолейкозом была отмечена еще в 1957 году [30]. Исследователи из СЗГМУ им. И.И. Мечникова (г. Санкт-Петербург) представили клинический случай, где у больного через 6 лет после установления диагноза хронического лимфолейкоза развился тяжелый НС с острым повреждением почек (ОПП), а по результатам нефробиопсии были диагностированы фокально-сегментарный гломерулосклероз и острые канальцевые повреждения [25]. Как отмечают исследователи, в клинической практике до 50% случаев развитие паранеопластического НС опережает проявления опухоли, нередко способствуя его выявлению; не всегда отмечается параллелизм между рецидивами опухоли и почечным синдромом [25].

При ЗНО избыточная продукция факторов роста, провоспалительных цитокинов и различных антигенов сопровождается повреждением почек [5]. Так, опухолевидные клетки могут продуцировать цитокины и лимфокины, которые вызывают дисфункцию подоцитов, что сопровождается нарушением проницаемости клубочкового фильтра. Повреждение клубочков может вызываться прямым воздействием клеток опухолей, которые продуцируют криоглобулины с последующей активацией комплемента по альтернативному пути. Происходит образование внутрикапиллярных тромбов, состоящих из преципитатов криоглобулинов, а также наблюдается массивная инфильтрация клубочков макрофагами, моноцитами, что поддерживает поражение почек при ПС [26]. Кроме того, сегодня активно изучается независимая роль антигенов опухолевидной ткани в возникновении отдельных морфологических форм гломерулопатий [26]. В условиях интенсивного опухолевидного роста гиперпродукция антител приводит к образованию иммунных комплексов, которые попадают из системного кровотока в почку и накапливаются в субэпителиальном пространстве [26]. Почечные проявления онкологического заболевания прогрессируют и клинически проявляются гематурией, протеинурией, гипо- и диспротеинемией, гиперфибриногенемией [5, 22, 23]. В работе Zafar-Mohtashami A. и соавт. (2020) описано развитие паранеопластического НС у 65-летнего пациента с карциномой без первичного очага [27]. Как сообщают исследователи, на фоне химиотерапии НС полностью разрешился. В другом наблюдении, развитие протеинурии нефротического уровня

было отмечено у 55-летней женщины с ЗНО яичника. В результате оперативного удаления опухоли и терапии глюкокортикоидами наблюдалась ремиссия НС и сохранение функции почек [28].

Наиболее частой формой паранеопластической нефропатии при ЗНО является мембранозный ГЛН [24]. Паранеопластический мембранозный ГЛН часто резистентный к стандартным схемам иммуносупрессивной терапии, хотя иногда удается наблюдать инициальное уменьшение протеинурии и других признаков НС [18]. У больных с ЗНО могут возникать мезангиокапиллярный ГЛН и болезнь минимальных изменений, хотя эти типы поражения почек более характерны для лимфо-пролиферативных заболеваний [23]. Мезангиокапиллярный ГЛН описан у больных опухолью Вильмса, злокачественной меланомой, а также как часть ПС при раке легкого [23]. Болезнь минимальных изменений описана при различных карциномах. Известны сочетания нефропатии минимальных изменений с раком прямой кишки; при этом удалось выявить гиперпродукцию сосудистого эндотелиального фактора роста [23]. Возможно развитие болезни минимальных изменений при мезотелиоме плевры [23]. Существуют сообщения о полном исчезновении НС после хирургического удаления опухоли [28], однако небольшое число наблюдений не позволяет сделать заключение о причинной связи между ЗНО и этим типом поражения почек [24].

Liu X. и соавторы наблюдали 59-летнего мужчину с аденокарциномой легкого и мембранозным ГЛН, проявляющийся отеком нижних конечностей, гипопротеемией и протеинурией [29]. Обращает внимание тот факт, что терапия ингибитором тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста (эрлотиниб) дала стойкую ремиссию паранеопластического мембранозного ГЛН связанного с аденокарциномой легкого [29]. Развитие мембранозного ГЛН при раке легкого связывает с мутацией гена, кодирующего EGFR (epidermal growth factor receptor). Стоит отметить, что по данным мировой статистики, рак легкого остается сегодня наиболее распространенным ЗНО (1,6 млн новых случаев ежегодно). Примерно 70–80% мембранозного ГЛН приходится на долю первичных заболеваний почек, вторичные формы развиваются в ходе аутоиммунных заболеваний, инфекций, воздействия лекарств или ЗНО [30]. В настоящее время продолжают активно изучаться проблемы ГЛН, связанные с ЗНО [30]. Higashihara T. и соавт. (2020) сообщают о случае НС у больного с плоскоклеточным раком легких и эффективности химиолучевой терапии в отношении протеинурии и опухолевидного роста [31]. У больного морфологически была выявлена картина пролиферативного ГЛН с отложением моноклонального иммуноглобулина λ -цепи. В упомянутом исследовании отмечено, что уже суммарно в литературе имеется описание более 130 больных с почечными поражениями, ассоциированными с лимфолейкозами, которым выполнялась нефробиопсия в связи НС или неясной дисфункцией почек [31].

Другими потенциальными причинами дисфункции почек при ЗНО являются синдром лизиса опухоли,

токсичность химиопрепаратов, обструкция мочеточников увеличенными лимфатическими узлами [5]. Среди химиопрепаратов наибольшими нефротоксическими действиями обладает цисплатин (10-80%), ифосфамид (1,4-30%), метотрексат (1,8-12%) и карбоплатин (0-25%) [32]. Цисплатин является одним из наиболее широко используемых агентов в лечении ЗНО (опухоли яичника, яичек, головы, шеи) и известен как один из самых нефротоксичных препаратов. Цисплатин вызывает тяжелое поражение канальцев, преимущественно проксимального отдела, нарушение электролитного баланса, ОПП и тромботическую микроангиопатию [33]. На фоне длительной терапии нередко наблюдается артериальная гипотензия в результате гипонатриемии и снижение циркулирующего объема крови. Это может создать преморбидный фон для развития ОПП или прогрессирование ХБП, особенно у лиц старших возрастных групп. Нефротоксичность в большей степени зависит от применяемой дозы цисплатина. Одноразовое введение препарата в дозе менее 50 мг/м² редко вызывает ОПП [34]. Роль цисплатина в формировании ХБП установлена в ряде экспериментальных исследований, где были обобщены молекулярные и клеточные механизмы нефротоксичности цисплатина [35]. В основе ОПП индуцированного цисплатином лежат повышенная экспрессия биомаркеров повреждения канальцев, усиление окислительного стресса, воспаление, апоптоз и некроз тубулярного эпителия [35]. У всех больных, получавших цисплатин, обнаруживается дефицит магния [34]. Есть сведения, что исходный дефицит магния в крови у больных с ЗНО повышает риски ОПП, связанные приемом цисплатина, а коррекция магниевых состояний или введение магния больным с ЗНО при лечении цисплатином достоверно снижает ее нефротоксичность [36]. В литературе обсуждается роль окислительного стресса, вызванный дисфункцией митохондрий и накоплением активных форм кислорода внутри клетки, что является важной чертой ОПП, вызванного цисплатином [37]. В проксимальных канальцах после рецептор-опосредованного эндоцитоза, цисплатин гидролизуется в положительно заряженную молекулу [38]. Кроме того, предполагается защитная роль белка Клото в развитии ОПП у больных с ЗНО, вызванного приемом цисплатина [39]. Как отмечают исследователи, примерно у 30-60% детей, получавших цисплатин, выявляются серьезные повреждения канальцев и/или клубочков [32]. У взрослых высокие дозы цисплатина могут вызвать выраженный кардионефро- и церебротоксический эффект. Неврологические проявления снижения магния в сыворотке крови могут проявляться головными болями, головокружениями, обмороками, ощущением чувства нехватки воздуха, гиперактузией, повышенной утомляемостью, плохой переносимостью яркого света, мельканием «мушек» в глазах, чувством ползания «мурашек» по коже, нарушением памяти и сосредоточения, гиперактивностью, чувством страха, депрессией, раздражительностью, нарушениями сна. В ряде случаев, кардиологические проявления гипомagneмии (тяжелые

нарушения ритма сердца, артериальная гипотензия) могут провоцировать дисфункцию почек [40].

Следующим препаратом, оказывающим негативное влияние на проксимальные канальцы является ифосфамид, близкий по строению и действию к циклофосфамиду (ЦФ). Ифосфамид провоцирует повреждение проксимальных канальцев метаболитами и приводит к энергетическому истощению тубулярных клеток. В упомянутом исследовании отмечено, что ифосфамид способен повреждать дистальные отделы канальцев, приводящие к нефрогенному диабету [34]. Некоторые исследователи подчеркивают отдаленные нефротоксические эффекты ифосфамида в виде снижения СКФ в результате поражения клубочков, гипофосфатемии, гипокалиемии, гипомagneмией, гипераминеоацидурии, глюкозурии и гиперфосфатурии вследствие канальцевой токсичности препарата [40]. Молодой возраст и кумулятивная доза препарата 45 г/м² являются основными факторами риска развития нефротоксичности, токсичной кумулятивной дозой препарата является 60 — 72 г/м² [40]. В 2004 году Rogowska E. и Woźniak W. описали случай синдрома Фанкони у 13-летнего больного с ЗНО кожи, получавшего высокие дозы ифосфамида [41]. Спустя один год, был описан другой случай, где у 58-летней женщины с ЗНО после пяти циклов химиотерапии, состоящей из ифосфамида, развилась канальцевая протеинурия, глюкозурия и микрогематурия [42]. После очередного цикла лечения ифосфамидом (шестой цикл лечения) через три месяца у больной отмечались общая слабость, никтурия и в связи азотемией были начаты сеансы ГД [42]. В другом наблюдении был продемонстрирован случай синдрома Фанкони через 17 месяцев после использования ифосфамида для лечения лимфомы Беркитта у двухлетнего ребенка [43]. Целесообразно отметить, что у около 30% детей, получавших ифосфамид наблюдается повреждение канальцев [32]. В 18-28% случаев на фоне применения ифосфамида развиваются ОПП и ХБП [34]. Риск нефротоксичности ифосфамида значительно возрастает с возрастом и при наличии коморбидных патологий. Принимая во внимание часто бессимптомное течение нефротоксичности ифосфамида необходим тщательный лабораторный контроль с акцентом на исследование функции канальцевого аппарата почек.

В середине прошлого века американский педиатр Farber S. (30.09.1903 — 30.03.1973) основал Фонд исследований рака у детей и исследовал эффективность различных препаратов [44]. Самым известным достижением Farber S. явился препарат «метотрексат», синтезированный по его просьбе гениальным химиком Yellapragada Subba Row (12.01.1895 — 08.08.1948). Это лекарство, которое до сих пор является одним из ключевых противоопухолевых химиопрепаратов. Метотрексат является цитостатическим препаратом из группы антиметаболитов, антагонистов фолиевой кислоты. Метотрексат оказывает выраженное иммуносупрессивное действие даже в относительно низких дозах, не обладающих заметной гематологической токсичностью. Благодаря этому метотрексат широко применяется по сравнению с другими цитостатиками. Метотрексат

более активен в отношении быстро растущих клеток, выводится почками [34]. При использовании метотрексата в больших дозах в условиях кислой реакции мочи происходит преципитация кристаллов метаболитов внутри канальцев [34]. Примерно у 47% больных наблюдаются признаки нефротоксичности при введении больших доз препарата и сопровождается снижением СКФ [45]. Адекватная гидратация и подщелачивание мочи являются стандартными компонентами программы при использовании высоких доз метотрексата [34]. Часто метотрексат вызывает электролитные нарушения, в частности развитие гипокалиемического ацидоза и гипокальциурии [34]. Кроме того, метотрексат имеет свойство накапливаться в тканях, вызывая токсическое поражение печени, миелодепрессию. В ранее опубликованных исследованиях продемонстрирована самостоятельная роль больших доз метотрексата в развитии ХБП при ЗНО в детской популяции [46]. Высокие дозы метотрексата приводят к стойкому снижению СКФ и могут вызывать протеинурию через несколько лет после окончания лечения [46]. Факторами, повышающими риск нефротоксичности являются высокие дозы метотрексата, снижение СКФ, пожилой возраст,

мужской пол, полифармакотерапия (антибиотики и ингибиторы протонного насоса) [47].

Циклофосфамид (ЦФ) обладает широким спектром противоопухолевой активности. ЦФ вызывает выраженное иммуносупрессивное действие с преимущественным угнетением активности В-лимфоцитов. Противоопухолевое действие реализуется непосредственно в клетках злокачественной опухоли, где ЦФ биотрансформируется под действием фосфатаз с образованием активного метаболита, обладающего алкилирующим действием. Дорохина Е.И. и соавторы (2016) сообщает, что ЦФ обладает прямым повреждающим воздействием на мочевыделительную систему и может вызывать геморрагический цистит [40]. Нефрологический риск ЦФ заключается в том, что препарат вызывает развитие гипонатриемии, которая проявляется в течение одного часа после введения и проходит через двое суток. Причиной гипонатриемии является нарушение экскреции почками воды. Вероятно, гипонатриемия связана с воздействием ЦФ на дистальные канальцы. Гипонатриемия обычно развивается остро и разрешается после прекращения введения препарата. Трисенокс — триоксид мышьяка является одним из

Таблица 1. Противоопухолевые препараты и острое повреждение почек [50]
Table 1. Anticancer drugs associated with acute kidney injury [50]

Препарат/ Medication	Механизм действия/ Mechanism of action	Гистопатологические изменения почек/ Renal histopathologic features	Клинические нефротоксические эффекты/ Clinical nephrotoxic effects
Цисплатин/ Cisplatin	Сшивка и интерференция ДНК с ее репликацией/ Cross-linking and interference with DNA replication	Острая повреждение канальцев и острый тубулярный некроз/ Acute tubular injury and acute tubular necrosis	Острое повреждение почек, проксимальная тубулопатия, синдром Фанкони, нефрогенный несахарный диабет, потеря натрия и магния/ Acute kidney injury, proximal tubulopathy, Fanconi syndrome, NDI, sodium and magnesium wasting
Ифосфамид/ Ifosfamide	Азотный алкилирующий агент иприта; ингибирование синтеза ДНК через разрыв ее цепей/ Nitrogen mustard alkylating agent; inhibition of DNA synthesis through DNA strand-breaking effects	Острое повреждение канальцев и острый тубулярный некроз/ Acute tubular injury and acute tubular necrosis	Острое повреждение почек, проксимальная тубулопатия, синдром Фанкони, нефрогенный несахарный диабет/ Acute kidney injury, proximal tubulopathy, Fanconi syndrome, NDI
Пеметрексед/ Pemetrexed	Антифолатный агент; подавление дигидрофолатредуктазы, тимидилатсинтазы и глицинамидрибонуклеотидформилтрансферазы/ Antifolate agent; inhibition of dihydrofolate reductase, thymidylate synthase, and glycineamide ribonucleotide formyltransferase	Острое повреждение канальцев и острый тубулярный некроз/ Acute tubular injury and acute tubular necrosis	Острое повреждение почек, проксимальная тубулопатия, синдром Фанкони, нефрогенный несахарный диабет/ Acute kidney injury, proximal tubulopathy, Fanconi syndrome, NDI
Метотрексат Methotrexate	Антифолатный агент; подавление дигидрофолатредуктазы/ Antifolate agent; inhibition of dihydrofolate reductase	Кристаллическая нефропатия и острая трубчатая травма/ Crystalline nephropathy and acute tubular injury	Острое повреждение почек/ Acute kidney injury
Памидронат Pamidronate	Аналог пирофосфата, связанный с умеренным ингибированием фарнезилпирофосфатсинтазы/ Pyrophosphate analogue; associated with moderate FPPS inhibition	Фокально-сегментарный гломерулосклероз, острое повреждение канальцев/ Focal segmental glomerulosclerosis, acute tubular injury	Нефротический синдром, острое почечное повреждение/ Nephrotic syndrome, acute kidney injury
Золедроновая кислота/ Zoledronic acid	Аналог пирофосфата; связанный с потенцированием ингибирования фарнезилпирофосфатсинтазы/ Pyrophosphate analogue; associated with potent FPPS inhibition	Острое повреждение канальцев и острый тубулярный некроз/ Acute tubular injury and acute tubular necrosis	Острое почечное повреждение/ Acute kidney injury

основных цитотоксических агентов, используемых при лечении рака. Нефротоксические эффекты проявляются в виде тубулоинтерстициального нефрита и рабдомиолиза [48]. Кроме того, индуцировать изменения в почках, помимо противоопухолевых препаратов, могут также нефротоксичные антибиотики, противовирусные и противогрибковые препараты, применяемые для лечения инфекционных осложнений [34, 40, 48, 49]. Основные варианты нефропатий, вызываемых противоопухолевыми препаратами, представлены в таблицы по данным конференции KDIGO (2018) по онконеврологии посвященной изучению поражения почек при злокачественным новообразованиях солидных органов [50].

Таким образом, можно отметить, что существуют разные механизмы реализации нефротоксичности противоопухолевых препаратов и различные формы ее клинико-лабораторных проявлений. Подводя итог, следует подчеркнуть, что факторами риска развития поражения почек при ЗНО и их лечении являются кумулятивная доза химиопрепарата, общая доза препарата, накопленная за все время полученных курсов химиотерапии, режимы введения лекарства, сочетание нескольких нефротоксичных препаратов, гиповолемия, анемия, наличие коморбидных патологий, а также сопутствующих заболеваний мочевыводящих путей и опухолевой инфильтрации.

Вклад авторов:

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

Муркамилов И.Т. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>): интерпретация и критический анализ результатов, формулировка выводов

Сабиров И.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8387-5800>): редактирование текста **Фомин В.В.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>): разработка концепции и дизайна

Муркамилова Ж.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7653-0433>): сбор и анализ первичных клинических данных

Кудайбергенова И.О. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3007-8127>): разработка концепции и дизайна

Юсупов Ф.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>): сбор и анализ первичных клинических данных

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

Murkamilov I.T. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>): interpretation and critical analysis of the results, formulation of conclusions

Sabirov I.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8387-5800>): editing

Fomin V.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>): concept and design development

Murkamilova Zh.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7653-0433>): collection and analysis of primary clinical data

Kudaibergenova I.O. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3007-8127>): concept and design development

Yusupov F.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>): collection and analysis of primary clinical data

Список литературы/ References:

1. Jhaveri KD, Rosner MH. Cancer and Chronic Kidney Disease. Chronic Renal Disease. Academic Press, 2020. С. 899-917. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815876-0.00055-3>
2. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
3. Бакалец Н.Ф., Никифорова О.Л., Моисеенко О.И. Паранеопластические синдромы. Паллиативная помощь пациентам с онкологической патологией. Учебно-методическое пособие для студентов. Гомель: ГомГМУ. 2016; 116 с. Bakalets NF, Nikiforova OL, Moiseenko OI. Paraneoplastic syndromes. Palliative care for patients with oncological pathology. Study guide for students.) Gomel: GomGMU. 2016; 116 p. (In Russ.)
4. Есаян А.М., Аль-Шукри С., Мосоян М.С. Почечно-клеточный рак и хроническая болезнь почек: внимание к отдаленным неонкологическим исходам. Нефрология. 2012;16(4):94-99. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2012-16-4-94-99> Yesayan AM, Al-Shukri S, Mosoyan MS. Renal cell carcinoma and chronic kidney disease: attention to distant non-oncologic results. Nephrology (Saint-Petersburg). 2012;16(4):94-99. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2012-16-4-94-99>
5. Колина И.Б., Бобкова И.Н. Нефропатии при злокачественных новообразованиях (лекция). Альманах клинической медицины. 2014;(30):108-116. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2014-30-108-116> Kolina IB, Bobkova IN. Nephropathies in malignant tumors (lecture). Almanac of Clinical Medicine. 2014;(30):108-116. (In Russ.). <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2014-30-108-116>
6. Garranzo-Asensio M, San Segundo-Acosta P, Povés C, et al. Identification of tumor-associated antigens with diagnostic ability of colorectal cancer by in-depth immunomic and seroproteomic analysis. Journal of Proteomics. 2020. С. 103635. <https://doi.org/10.1016/j.jpro.2020.103635>
7. Komaki Y, Komaki F, Micic D, et al. Risk of Colorectal Cancer in Chronic Kidney Disease. Journal of clinical gastroenterology. 2018;52:9:796-804. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000880>
8. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MRE et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. JAMA. 2006;296:2823-2831. <https://doi.org/10.1001/jama.296.23.2823>
9. Cheung CY, Tang SCW. Oncology in nephrology comes of age: A focus on chronic dialysis patients. Nephrology. 2019;24:4:380-386. <https://doi.org/10.1111/nep.13525>
10. Sarasin FP, Wong JB, Levey AS, Meyer KB. Screening for acquired cystic kidney disease: A decision analytic perspective. Kidney Int. 1995;48:207-219. <https://doi.org/10.1038/ki.1995.286>
11. Leeaphorn N, Kue-A-Pai P, Thamcharoen N, et al. Prevalence of cancer in membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis of observational studies. American journal of nephrology. 2014;40:1:29-35. <https://doi.org/10.1159/000364782>
12. Heaf JG, Hansen A, Laier GH. Hypertensive nephropathy is associated with an increased risk of myeloma, skin, and renal cancer. The Journal of Clinical Hypertension. 2019;21:6:786-791. <https://doi.org/10.1111/jch.13565>
13. Ahn SY, Choi YJ, Han K, et al. Dipstick proteinuria and cancer incidence: a nationwide population-based study. Journal of Nephrology. 2020. <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00740-1>
14. Jhaveri KD, Shah HH, Calderon K, et al. Glomerular diseases seen with cancer and chemotherapy: a narrative review. Kidney Int. 2013; 84(1):34-44. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.484>
15. Ryu J, Ryu H, Kim S, et al. Comparison of cancer prevalence between patients with glomerulonephritis and the general population at the time of kidney biopsy. PloS one. 2019;14:10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224024>

16. Целуйко В.Й., Радченко О.В. Сердечно-сосудистые заболевания у онкологических больных. Ліки України. *Medicine of Ukraine*. 2018;3(219):7-20. Tseluyko VY, Radchenko OV. Cardiovascular diseases in cancer patients. *Faces of Ukraine. Medicine of Ukraine*. 2018;3(219):7-20. (In Russ.).
17. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Кудайбергенова И.О., и др. Паранеопластические нефропатии: современный взгляд на проблему и возможности терапии. *The scientific heritage*. 2020;57:15-27. <https://doi.org/10.24412/9215-0365-2020-57-2-15-27> Murkamilov IT, Aitbaev KA, Kudaibergenova IO, et al. Paraneoplastic nephropathies: a modern look on the problem and opportunities of therapy. *The scientific heritage*. 2020;57:15-27. <https://doi.org/10.24412/9215-0365-2020-57-2-15-27> (In Russ.).
18. Ronco PM. Paraneoplastic glomerulopathies: new insights into an old entity. *Kidney Int*. 1999; 56 (1):355–377. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00548.x>
19. Е.М. Тареев и учение о нефрите (к 115-летию со дня рождения). *Клиническая нефрология*. 2010;3:4-6. EM. Tareev and his nephritis doctrine (on 115-th anniversary birthday anniversary of EM. Tareev) (In Russ.).
20. Galloway J. Remarks on Hodgkin's disease. *Br Med J*. 1922;2:1201-1208. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.3234.1201>
21. Lee JC, Yamauchi H, Hopper J., Jr The association of cancer and the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med*. 1966;64(1):41–51. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-64-1-41>
22. Краснова Т., Мухин Н., Козловская Л., и др. Паранеопластическая нефропатия. *Врач*. 2004;11:27-31. Krasnova T, Mukhin N, Kozlovskaya L, et al. Paraneoplastic nephropathy. *Doctor*. 2004; 11: 27-31. (In Russ.).
23. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Шилов Е.М., Мирошниченко Н.Г. Мембранозная нефропатия: как дифференцировать первичный и паранеопластический варианты? (круглый стол). *Клиническая нефрология*. 2009;2:75-78. Mukhin NA, Kozlovskaya LV, Shilov EM, Miroshnichenko NG. Membranous nephropathy: how to differentiate primary and paraneoplastic variants? (discussion). *Clinical Nephrology*. 2009; 2: 75-78. (In Russ.).
24. Козловская Л.В., Туганбекова С.К., Сейсембеков Т.З., и др. Паранеопластическое поражение почек при солидных опухолях. *Нефрология и диализ*. 2002;2:4:76-82. Kozlovskaya LV, Tuganbekova SK, Seysembekov TZ, et al. Paraneoplastic kidney disease associated with solid tumors. *Nephrology and Dialysis*. 2002;2:4:76-82. (In Russ.).
25. Аниконова Л.И., Ряснянский В.Ю., Макарьева Е.Ю., Воробьева О.А. Фокально-сегментарный гломерулосклероз, ассоциированный с хроническим лимфолейкозом: клинический случай и литературный обзор. *Нефрология*. 2016;20(6):101-110. Anikonova LI, Rysnyanskiy VU, Makarjyeva EU, Vorobjyeva OA. Focal segmental glomerulosclerosis associated with chronic lymphocytic leukaemia: case report and literature review. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2016;20(6):101-110. (In Russ.).
26. Смирнов А.В., Афанасьев Б.В., Поддубная И.В., и др. Моноклональная гаммапатия ренального значения: консенсус гематологов и нефрологов России по введению нозологии, диагностике и обоснованности клон-ориентированной терапии. *Архивъ внутренней медицины*. 2020;10(2):102-118. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-2-102-118> Smirnov AV, Afanasyev BV, Poddubnaya IV, et al. Monoclonal Gammopathy of Renal Significance: Consensus of Hematologists and Nephrologists of Russia on the Establishment of Nosology, Diagnostic Approach and Rationale for Clone Specific Treatment. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;10(2):102-118 (In Russ.). <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-2-102-118>
27. Zafar-Mohtashami A, Bakhtiari A, Hadian B, Obeidavi Z. Nephrotic syndrome associated with carcinoma of unknown primary treated with chemotherapy: A rare case report. *Iranian Chemical Communication*. 2020;8:1:35-40. <https://doi.org/10.33945/SAMI/ECC.2020.2.5>
28. Романов В.П., Клопоцкий С.А. Паранеопластическая мембранозная нефропатия. *Клиническая медицина*. 2006; 6:84:59-61. Romanov VP, Klopotsky SA. Paraneoplastic membranous nephropathy. *Clinical Medicine*. 2006;6:84:59-61. (In Russ.).
29. Liu X, Bai Y, Zhou X, et al. Complete remission of membranous nephropathy in a patient with lung adenocarcinoma treated with erlotinib. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2019. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13078>
30. Plaisier E, Ronco P. Screening for Cancer in Patients with Glomerular Diseases. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2020. <https://doi.org/10.2215/CJN.09000819>
31. Higashihara T, Okada A, Nakamura Y, et al. Proliferative Glomerulonephritis with Monoclonal Immunoglobulin Deposits without Conspicuous Mesangial Proliferation, Complicated with Squamous Cell Lung Carcinoma. *Internal Medicine*. 2020;2993-2919. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.2993-19>
32. Ruggiero A, Ferrara P, Attinà G, et al. Renal toxicity and chemotherapy in children with cancer. *British journal of clinical pharmacology*. 2017;83:12:2605-2614. <https://doi.org/10.1111/bcp.13388>
33. Bitran JD, Desser RK, Billings AA, et al. Acute nephrotoxicity following cis-dichlorodiammine-platinum. *Cancer*. 1982;49:9:1784-1788 [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19820501\)49:9<1784::AID-CNCR2820490909>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19820501)49:9<1784::AID-CNCR2820490909>3.0.CO;2-6)
34. Джумабаева Б.Т., Бирюкова Л.С. Нефротоксичность противоопухолевых препаратов, коррекция их дозы при лечении больных лимфопролиферативными и онкологическими заболеваниями, ассоциированными с почечной недостаточностью. *Гематология и трансфузиология*. 2015; 60(4): 30-35. Dzhumabaeva BT, Biryukova LS. Nephrotoxicity of antitumor drugs and correction of their doses in therapy of patients with lymphomas and cancer associated with renal failure. *Hematology and transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya)*. 2015; 60(4): 30-35. (In Russ.).
35. Holditch SJ, Brown CN, Lombardi AM, et al. Recent advances in models, mechanisms, biomarkers, and interventions in cisplatin-induced acute kidney injury. *International journal of molecular sciences*. 2019;20:12:3011. <https://doi.org/10.3390/ijms20123011>
36. Solanki MH, Chatterjee PK, Gupta M, et al. Magnesium protects against cisplatin-induced acute kidney injury by regulating platinum accumulation. *Am. J. Physiol. Ren. Physiol*. 2014;307:F369–F384.
37. Mapuskar KA, Wen H, Holanda DG, et al. Persistent increase in mitochondrial superoxide mediates cisplatin-induced chronic kidney disease. *Redox Biol*. 2019;20:98–106.
38. Miller RP, Tadagavadi RK, Ramesh G, Reeves WB. Mechanisms of Cisplatin nephrotoxicity. *Toxins*. 2010;2:2490–2518.
39. Overath JM, Gauer S, Obermuller N, et al. Short-term preconditioning enhances the therapeutic potential of adipose-derived stromal/stem cell-conditioned medium in cisplatin-induced acute kidney injury. *Exp. Cell Res*. 2016;342:175–183.
40. Дорохина Е.И., Магомедова А.У., Куликов С.М., и др. Отдаленная нефротоксичность высокодозной химиотерапии по модифицированной программе NHLBFM-90 у взрослых больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(4): 177-183. <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2016-61-4-177-183> Dorokhina EI, Magomedova AU, Kulikov SM, et al. Late nephrotoxicity of modified program NHL-BFM-90 in adult patients poor prognosis of diffuse large B-cell lymphoma. *Gematologiya i transfusiologiya (Hematology and Transfusiology, Russian journal)*. 2016; 61(4): 177-183 (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2016-61-4-177-183>
41. Rogowska E, Woźniak W. Nephrotoxicity of ifosfamide with special reference to Fanconi Syndrome. *Medycyna wieku rozwojowego*. 2004;8:2:1:289-295.

42. Lee JW, Chung HC, Lee HS, et al. A case of ifosfamide-induced renal tubular acidosis and renal failure. *The Korean Journal of Medicine*. 2005;69:3:890-895.
43. Gomes SM, Garcia AM, Francisco T, et al. Fanconi syndrome after Ifosfamide exposure — case report. *Port J Nephrol Hypert*. 2019; 33(1): 61-67. <http://doi.org/10.32932/pjnh.2019.04.012>
44. Foley GE. Obituary. Sidney Farber, M.D. *Cancer Res*. 1974 Mar;34(3):659-61. PMID: 4590923.
45. Jaffe N, Gorlick R. High-dose methotrexate in osteosarcoma: let the questions surcease — time for final acceptance. *J. Clin. Oncol*. 2008; 26(27): 4365–436. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.7793>
46. Grönroos MH, Jahnukainen T, Möttönen M, et al. Long-term follow-up of renal function after high-dose methotrexate treatment in children. *Pediatr. Blood Cancer*. 2008;51(4): 535–539. <https://doi.org/10.1002/pbc.21650>.
47. Green MR, Chamberlain MC. Renal dysfunction during and after highdose methotrexate. *Cancer Chemother. Pharmacol*. 2009; 63(4):599-604. <https://doi.org/10.1007/s00280-008-0772-0>
48. Takimoto CH, Remick SC, Sharma S, et al. National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group Study. Dose-escalating and pharmacological study of oxaliplatin in adult cancer patients with impaired renal function: a National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group Study. *J Clin Oncol*. 2003;21:2664-2672. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.11.015>
49. Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Кудайбергенова И.О., и др. Непропатии, индуцированные лечением опухолей: клинико-патогенетические аспекты. *The Scientific Heritage*. 2020; 56:2:45-52. <https://doi.org/10.24412/9215-0365-2020-56-2-45-52>
50. Murkamilov I, Sabirov I, Kudaibergenova I, et al. Nephropathies induced by treatment of tumors: clinic — pathogenetic aspects. *The Scientific Heritage*. 2020;56:2:45-52. <https://doi.org/10.24412/9215-0365-2020-56-2-45-52> (In Russ.).
50. Porta C., Bamias A., Danesh F, et al. KDIGO Controversies Conference on onco-nephrology: understanding kidney impairment and solid-organ malignancies, and managing kidney cancer. *Kidney Int*. 2020 Nov;98(5):1108-1119. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.06.046>

Circulation 2022 Mar;145(9):693-712.

doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.052792.Epub 2022 Feb 28.

Iris E Beldhuis, Carolyn S P Lam, Jeffrey M Testani, Adriaan A Voors, Harriette G C Van Spall, Jozine M Ter Maaten, Kevin Damman

Evidence-Based Medical Therapy in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction and Chronic Kidney Disease

Доказательная медикаментозная терапия больных сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и хронической болезнью почек

Хроническая болезнь почек (ХБП), определяемая по сниженной расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), является частым сопутствующим заболеванием у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (HFrEF). Наличие ХБП связано с более тяжелой сердечной недостаточностью, а ХБП сама по себе является сильным независимым фактором риска неблагоприятного сердечно-сосудистого исхода. Кроме того, наличие ХБП часто влияет на решение о начале, повышении дозы или прекращении возможной жизненно важной терапии HFrEF. Поскольку базовые рандомизированные клинические исследования пациентов с HFrEF традиционно исключали пациентов с ХБП 4 и 5 стадии (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м²), информация об эффективности и переносимости терапии у пациентов с HFrEF ограничена. Тем не менее, более поздние исследования HFrEF с новыми классами препаратов включали пациентов с более тяжелой ХБП. В этом обзоре медикаментозной терапии пациентов с HFrEF и ХБП мы показываем, что как для смертности от всех причин, так и для комбинированной конечной точки сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу сердечной недостаточности большинство классов препаратов безопасны и эффективны вплоть до стадии ХБП 3В (минимальная рСКФ=30 мл/мин/1,73 м²). При более тяжелой ХБП (стадия 4) имеются данные о безопасности и эффективности ингибиторов котранспортера натрия-глюкозы 2 и, в меньшей степени, иАПФ, верицигуата, дигоксина и омекамтива мекарбила, хотя эти данные ограничиваются улучшением сердечно-сосудистой смерти/госпитализация. Отсутствуют данные о безопасности и эффективности любой терапии HFrEF при ХБП стадии 5 (рСКФ <15 мл/мин/1,73 м² или диализ) для любой конечной точки. Наконец, несмотря на то что начальное снижение рСКФ наблюдается при начале приема нескольких классов препаратов HFrEF (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II/антагонисты минералокортикоидных рецепторов/блокаторы рецепторов ангиотензина, ингибиторы неприлизина/ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2), функция почек часто стабилизируется. со временем, и препараты сохраняют свою клиническую эффективность. Таким образом, снижение рСКФ на фоне стабильного или улучшающегося клинического состояния не должно вызывать беспокойства и не должно приводить к прекращению спасающей жизнь терапии HFrEF.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек; доказательное лечение; сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса

А.Ю. Крапошина^{1,2*}, Е.А. Собко^{1,2}, И.В. Демко^{1,2},
А.Б. Кацер¹, О.В. Казмерчук¹, Ю.И. Абрамов¹

¹ федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия

² Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница»

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

A.Yu. Kraposhina^{1,2*}, E.A. Sobko^{1,2}, I.V. Demko^{1,2},
A.B. Katser¹, O.V. Kazmerchuk¹, Yu.I. Abramov¹

¹ Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

² Regional Government-Owned Publicly Funded Healthcare Institution "Regional Clinical Hospital"

Modern Understanding of Severe Bronchial Asthma

Резюме

В обзоре приведены современные данные о тяжелой бронхиальной астме. Частые обострения астмы значительно снижают качество жизни пациентов, становятся причиной потери трудоспособности, инвалидизации и летального исхода. Гетерогенность тяжелой бронхиальной астмы укладывается в понятия фенотипа и эндотипа, идентификация которых в клинической практике имеет ограничения, но является необходимой для персонализированной терапии. Анализ литературы, отражающей опыт в ведении данных пациентов, необходим для формирования целостных представлений о тяжелой бронхиальной астме и разработки путей оптимизации терапии.

Ключевые слова: фенотип, эндотип, тяжелая бронхиальная астма

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 23.08.2021 г.

Принята к публикации 01.12.2021 г.

Для цитирования: Крапошина А.Ю., Собко Е.А., Демко И.В. и др. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(2): 113-122. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-12-2-113-122

Abstract

The review provides data on severe bronchial asthma. Frequent exacerbations of asthma significantly reduce the quality of life of patients, cause disability, disability and death. The heterogeneity of severe bronchial asthma fits into the concepts of phenotype and endotype, the identification of which in clinical practice has limitations, but is necessary for personalized therapy. Analysis of the literature reflecting experience in patient data management is needed to form holistic perceptions of severe bronchial asthma and develop ways to optimize therapy.

Key words: phenotype, endotype, severe bronchial asthma

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 23.08.2021

Accepted for publication on 01.12.2021

For citation: Kraposhina A.Yu., Sobko E.A., Demko I.V. et al. Modern Understanding of Severe Bronchial Asthma. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(2): 113-122. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-12-2-113-122

*Контакты: Ангелина Юрьевна Крапошина, e-mail: angelina-maria@inbox.ru

*Contacts: Angelina Yurievna Kraposhina, e-mail: angelina-maria@inbox.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6896-877X>

БА — бронхиальная астма, ГКС — глюкокортикостероиды, ГЭРБ — гастроэзофагальная рефлюксная болезнь, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ИМТ — индекс массы тела, КТ — компьютерная томография, ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за одну секунду, ТБА — тяжелая бронхиальная астма, ФВД — функция внешнего дыхания, ФЖЕЛ — максимальный объем воздуха, который человек может выдохнуть после максимально глубокого вдоха, ФВДП — фиксированная обструкция дыхательных путей, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких,

Введение

Несмотря на значительные успехи в разработке лекарственной терапии, неконтролируемое течение бронхиальной астмы (БА) остается главной проблемой в ведении пациентов с данным заболеванием. Среди пациентов, не достигающих контроля, особую группу составляют пациенты тяжелой бронхиальной астмой (ТБА). Терапия 4 и 5 ступеней согласно GINA оказывается неэффективной, несмотря на высокую приверженность к лечению, правильную технику ингаляции и лечение сопутствующей патологии, что требует углубленного изучения особенностей патогенеза и клинических характеристик течения БА. Анализ литературы, отражающей опыт в ведении данных пациентов, необходим для формирования целостных представлений о ТБА и разработки путей оптимизации терапии.

Эпидемиология и социально-экономическое бремя ТБА

Частые обострения БА значимо снижают качество жизни пациентов, становятся причиной потери трудоспособности, инвалидизации и летального исхода [1-3]. На ведение пациентов с БА в развитых странах отводится около 2% расходов здравоохранения [4]. Среди пациентов, поступающих в приемный покой крупных стационаров, 12% — это пациенты с обострением БА. Социально-экономическое бремя БА возрастает соразмерно с тяжестью заболевания. Известно, что на лечение пациентов с тяжелой БА тратится более половины средств (по некоторым данным — свыше 80%), выделяемых на лечение БА в целом [2]. Немало исследований посвящено фармакоэкономическим поискам контроля ТБА, что также подчеркивает существующую проблему. Однако, количество финансовых вложений не является залогом их эффективности [4].

Имеются данные, что социально-экономический ущерб ТБА в Японии меньше, чем в европейских странах [5]. Это связано с организацией здравоохранения и географическими особенностями страны, позволяющими обеспечить доступ к специализированной медицинской помощи в равной мере для всего населения. В США проводятся эпидемиологические исследования с целью изучения экологических и социальных факторов, влияющих на характер распространенности астмы, а также расовые особенности [6]. Выявлено, что среди взрослых количество приступов зависит от уровня дохода: пациенты, имеющие доход 250% от уровня бедности, чаще сообщали о возникновении симптомов, чем пациенты, имеющие доход 450% от уровня бедности.

По данным Росстата, в 2014 г. в РФ диагноз «Бронхиальная астма» имел место более чем у 1 миллиона человек, смертность составила 1,3% [7]. В нашей стране около 6,9% взрослых и 10,9% детей страдают от этого

заболевания [2]. В 2014 г. создан национальный регистр пациентов с ТБА, анализ сведений которого позволяет оптимизировать тактику ведения данных пациентов. Согласно результатам клинического исследования, проведенного в России, среди пациентов, первично обратившихся за медицинской помощью, доля ТБА составила 14-20% [2].

Не вызывает сомнений, что особую группу пациентов с ТБА составляют пожилые люди. Тяжесть заболевания в этой группе пациентов связана с наличием большого количества сопутствующих заболеваний, а также длительного анамнеза астмы. В одном из исследований Joe G. Zein с соавт. (2015) предположили, что в пожилом возрасте тяжесть астмы связана, прежде всего, с возрастными изменениями в легких [8]. Удалось выявить следующее: зависимость между продолжительностью и тяжестью астмы выявлена у молодых и отсутствует в пожилом возрасте; от 18 до 45 лет риск возникновения ТБА увеличивается с каждым годом на 7%, однако после 45 лет такой зависимости не наблюдается. Были описаны гендерные различия: после 45 лет тяжесть заболевания у мужчин зависит от продолжительности БА, что для женщин в данном возрасте не характерно. Выявленные отличия объясняются авторами тем, что в молодом возрасте более активно протекают реакции окислительного стресса, ускоряющие возрастные изменения в легких, а у пожилых пациентов значительно снижается функциональная активность воспалительных клеток. Авторами подчеркивается необходимость изучения возрастных особенностей заболевания, что связано с ростом численности пожилого населения.

Неконтролируемая и истинно тяжелая бронхиальная астма

Неконтролируемое течение заболевания на протяжении долгого времени остается основной проблемой в ведении пациентов с бронхиальной астмой (БА). Согласно GINA-2020, неконтролируемая астма имеет один или оба из нижеперечисленных признаков [1]:

- 1) Плохой контроль над симптомами;
- 2) Частые обострения (≥ 2 за год), требующие применения системных глюкокортикостероидов (СГКС), или одно обострение, потребовавшее госпитализации.

Среди пациентов с неконтролируемым течением встречаются как пациенты с трудной для лечения БА, так и пациенты с истинно тяжелой БА. Крайне важно разграничивать эти понятия, так как тактика ведения пациентов будет отличаться в зависимости от принадлежности их к той или иной группе. В случае с пациентами с трудной для лечения БА, течение заболевания остается неконтролируемым, несмотря на применяемую

терапию 4 и 5 ступеней по GINA. Диагноз «тяжелая бронхиальная астма» (ТБА) является подгруппой трудной для лечения БА и может быть выставлен в случае неконтролируемого течения заболевания, невзирая на адекватную терапию, высокую приверженность к лечению, правильную технику ингаляции и лечение сопутствующей патологии.

Распространенность ТБА составляет 3–10% [1], в то время как в целом около 50% пациентов с БА не достигают контроля [2, 9]. В одном из исследований в Нидерландах распространенность трудноконтролируемой астмы, требующей 4 и 5 ступеней лечения, составила 17,4%, однако, лишь 20,5% пациентов этой группы соблюдали правильную технику ингаляции и хорошую приверженность к лечению, что позволило отнести их к группе пациентов с ТБА, в итоге составившей только 3,6% от всей популяции пациентов [10]. Иными словами, в большинстве случаев неконтролируемой астмы возможно выделить модифицируемые факторы, воздействие на которые поможет улучшить течение заболевания.

Это подтверждается исследованием, проведенным в Дании, где среди пациентов с трудноконтролируемым течением заболевания критериям ТБА соответствовали только 12% пациентов [11]. В данном исследовании также подчеркивалось, что проведение четкого разделения между ТБА и трудноконтролируемой БА может представлять собой серьезную проблему в реальной клинической практике. Группа пациентов, которых нельзя было однозначно отнести к той или иной категории, составила 32% среди пациентов с неконтролируемым течением БА. В указанную группу вошли пациенты, правильно выполняющие технику ингаляции, имеющие хорошую приверженность к лечению. При этом сохраняется воздействие триггерных факторов, не достигается контроль над сопутствующей патологией. Кроме того, в данную «неопределенную» группу были отнесены и пациенты, у которых диагноз БА был выставлен только на основании клинических данных без объективного подтверждения вариабельности воздушного потока. Подчеркивается важность мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов с трудноконтролируемой астмой, так как отсутствие контроля над коморбидной патологией необратимо ведет к ухудшению течения БА. Авторами поднимается вопрос о необходимости формирования единых воззрений относительно продолжительности лечения сопутствующей патологии перед началом применения биологических препаратов. Проводить различие между ТБА и трудной для лечения БА следует прежде всего для обоснования проведения таргетной терапии [11].

В исследовании A-N. Van Der Meer с соавт. (2016) среди пациентов с БА тяжелого течения, поступивших на лечение в специализированный центр по ведению ТБА, в назначении таргетной терапии нуждались лишь 17% пациентов [12]. Для 83% пациентов после проведения мультидисциплинарной и многомерной оценки был составлен индивидуальный план ведения, переданный лечащему пульмонологу. В бельгийском исследовании [13] среди пациентов, получавших омализумаб, только 24% полностью соответствовали критериям ТБА согласно

национальным рекомендациям — это пациенты, которые постоянно принимали базисную терапию и имели на ее фоне два тяжелых обострения за предыдущий год. Обращает внимание, что терапия омализумабом оказалась более эффективна у пациентов, полностью соответствующих критериям ТБА: например, количество пациентов, нуждающихся в СГКС, снизилось на 22% в группе пациентов с ТБА по сравнению с 8% в группе пациентов с трудной для лечения БА. Похожие результаты были получены касательно количества госпитализаций и обращений за неотложной медицинской помощью [13].

Стоит отметить, что ТБА является ретроспективным диагнозом [1]. Согласно совместным рекомендациям ERS/ATS (The European Respiratory Society (ERS)/American Thoracic Society (ATS)) специалисту необходимо наблюдать пациента не менее 3 месяцев, чтобы провести коррекцию модифицируемых факторов и окончательно верифицировать диагноз [14]. Важно также учитывать, что тяжесть заболевания может меняться, чем диктуется необходимость оценки контроля над заболеванием у пациентов с БА [1].

Диагностировать ТБА рекомендуется последовательно, отвечая на следующие вопросы [1, 15, 16]:

1. Верен ли диагноз;
2. Какова степень тяжести заболевания;
3. Оптимальная ли терапия.

Затем требуется многомерная оценка клинической ситуации, которая включает в себя выявление и лечение сопутствующей патологии, учет социальных условий и факторов окружающей среды, определение фенотипа БА, а также оценку индивидуальных особенностей пациента [16]. Итогом является составление индивидуального плана ведения пациента с БА.

Для каждого пациента, не отвечающего на высокоинтенсивную терапию, необходимо исключить другие заболевания и подтвердить диагноз БА. По различным данным, частота выявления альтернативного диагноза при ТБА колеблется от 12 до 50% случаев [17]. К заболеваниям, имитирующим симптомы БА, относятся хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), трахеобронхомаляция, центральный рак легкого, обструктивное апноэ сна, бронхоэктазы, аллергический бронхолегочный аспергиллез, туберкулез, муковисцидоз, дефицит альфа-1 антитрипсина, дисфункция голосовых связок, облитерирующий бронхолит, застойная сердечная недостаточность, эозинофильные заболевания легких [18]. В частности сообщается, что около 70% пациентов с БА имеют дисфункцию голосовых связок. Аллергический бронхолегочный аспергиллез встречается в 2–32% случаев среди пациентов с астмой. Несмотря на то, что большинство таких пациентов хорошо отвечают на терапию СГКС, в ряде случаев при наличии стероидорезистентности необходимо применение противогрибковых препаратов.

Анализу подлежит анамнез заболевания, возраст в момент дебюта БА, наличие характерных симптомов, их частота, тяжесть обострений, связь с сопутствующей патологией. Обращает внимание, что факторы риска обострений отличаются в зависимости от тяжести заболевания. Так, в исследовании Kang H-R. С соавт. (2018)

показано, что в отличие от среднетяжелой астмы, при ТБА возраст и сопутствующая патология (кроме аллергического ринита) не влияли на частоту обострений [19]. Независимо от тяжести заболевания, фактором риска обострений выступало использование СГКС, а частота госпитализаций за предшествующий год имела большее значение среди пациентов с ТБА. В исследовании также продемонстрирована возрастающая с тяжестью заболевания роль приверженности к лекарственной терапии.

Облегчить оценку состояния пациента способны специально разработанные опросники, однако согласно австралийскому исследованию, в реальной клинической практике их применение ограничено: так, только 31% врачей использовали опросник с целью оценки контроля БА [20]. В целом субъективная оценка контроля, как врачом, так и самим пациентом, не совпадает с результатами теста по контролю над астмой (АСТ) примерно в трети случаев [21]. Примечательно, что этот процент выше среди пациентов, получающих терапию 4, 5 ступеней: так, 41% пациентов, получающих терапию 4 ступени, и 48% пациентов, получающих терапию 5 ступени, считали свою астму контролируемой, хотя сумма баллов АСТ составила менее 20, что соответствует неконтролируемой астме. Та же тенденция отмечается и среди медицинских работников. Врачи склонны недооценивать тяжесть состояния пациентов с тяжелой и трудной для лечения БА.

При оценке сопутствующей патологии применение опросников, обладающих чувствительностью 80–90%, представляется наиболее экономически целесообразным [15]. Таким образом, возможно сформировать индивидуальный план обследования пациента и рекомендовать консультации смежных специалистов, избегая чрезмерных затрат ресурсов здравоохранения [15].

Вариабельность бронхиальной обструкции является неотъемлемой частью диагноза, однако в случае ТБА не всегда возможно ее доказать. Считается оправданным применение максимальных доз альбутерола (4–8 ингаляций) с целью выявить прирост объема форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ₁) на 12% [15].

При подтверждении диагноза ТБА необходимо провести оценку терапии с точки зрения ее оптимальности. В ряде случаев ТБА имеет место назначение дополнительной терапии (тиотропия бромид, макролиды, антигрибковая терапия) вплоть до применения дорогостоящих биологических препаратов [20]. На данном этапе крайне важна оценка техники ингаляции и приверженности к лечению, что позволит избежать ненужного усиления терапии и снизить риск нежелательных явлений.

Пациенты с ТБА требуют мультидисциплинарного подхода, всесторонней и систематичной оценки. Задачей мультидисциплинарной команды является выявление пациентов с высоким риском госпитализаций, воздействие на факторы риска и обеспечение долговременного ухода. В исследовании Hannah Burke с соавт. (2016) показано, что при применении данного подхода среди пациентов с частыми обострениями БА снизилось количество и длительность госпитализаций [22]. Сообщается также об улучшении качества жизни и контроля над заболеванием [16]. Мультидисциплинарный

подход требует специфичных знаний и навыков. Фенотипирование и назначение таргетной терапии при БА вошло в практику относительно недавно, поэтому особое внимание должно отводиться обучению медицинского персонала [20].

Немедикаментозные факторы в ведении пациентов с ТБА

Для достижения контроля заболевания недостаточно правильно подобранной терапии, лечение БА — это динамический и многокомпонентный процесс, в котором важно активное участие, как врача, так и пациента [16, 23]. Медикаментозное лечение является ключевым в ведении пациентов с БА, однако трудно достигнуть успеха, не уделяя должного внимания обучению пациента, формированию у него правильных представлений, касающихся заболевания, и целей лечения, а также коррекции других немедикаментозных факторов, таких как продолжающийся контакт с триггером, нелеченная сопутствующая патология, ожирение, курение [1, 9].

Важность немедикаментозных факторов отражена в исследовании Hedenrud T. с соавт. (2019), по результатам которого было выявлено, что пациенты, страдающие БА, сталкиваются с трудностями на протяжении всех этапов лечения [23]. В работе проводили интервьюирование пациентов по специально разработанному опроснику. Среди основных проблем выделены труднодоступность медицинской помощи (сложности при записи на прием к врачу, отсутствие необходимых лекарств в аптеке), а также отсутствие должной осведомленности пациентов об особенностях своего заболевания и целях лечения. Определенная роль отводится забывчивости пациентов, трудностям при ингаляции лекарственных препаратов. В перспективах исследования планируется количественная оценка с целью определения распространенности определенных факторов в популяции пациентов с БА, а также выявление зависимости данных проблем от социально-экономического статуса пациента [23].

Наиболее частыми проблемами, препятствующими достижению контроля, являются неправильная техника ингаляции (80%) и плохая приверженность к лечению (50%). Около 50% пациентов совершают ошибки при использовании порошкового ингалятора, в случае дозированных ингаляторов, это число доходит до 80% [24]. Правильная техника ингаляции минимизирует побочные эффекты, возникновение которых может являться причиной низкой приверженности к лечению [25]. Так, в исследовании A.S. Melani с соавт. (2013), включившим более 1600 пациентов, было выявлено, что наличие хотя бы одной критической ошибки в технике ингаляции, независимо от вида ингалятора, связано с увеличением обращений за неотложной помощью, количеством госпитализаций и назначением СГКС [26]. Имеется прямая связь между техникой ингаляции и успешностью терапии, следовательно, удовлетворенностью пациента, ощущением положительного эффекта от лечения, что повышает приверженность к терапии [26].

В исследовании Lia Jahedi с соавт. (2017) пациенты с правильной техникой ингаляции имели лучшую осведомленность о своем заболевании и мотивацию к лечению, что подчеркивает важность образовательных мероприятий в ведении пациентов с БА [27]. К сожалению, только 28% врачей регулярно оценивают технику ингаляции на приеме, хотя согласно литературным источникам, врач должен не менее трех раз проинструктировать пациента и наглядно продемонстрировать все этапы ингаляции [24]. Именно регулярная оценка и коррекция навыков могут улучшить контроль над симптомами заболевания и качество жизни пациентов [26].

Клиническая характеристика и фенотипы ТБА

Группа пациентов с ТБА является неоднородной. Если стандартная терапия оказывается эффективной у большинства пациентов с легкой и среднетяжелой астмой, то ведение пациента с тяжелой астмой требует подхода к конкретной, индивидуальной ситуации [28]. Для таких пациентов необходима разработка целевой терапии с учетом фенотипа заболевания. Фенотип — видимые характеристики организма, обусловленные взаимодействием его генетической составляющей и факторами внешней среды [29]. В соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации «Бронхиальная астма», принято выделять 5 фенотипов ТБА [30]:

аллергическая БА,

БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей (ФОДП),

неаллергическая БА,

БА с поздним дебютом,

БА с ожирением.

Каждый фенотип имеет свои особенные клинико-функциональные и лабораторные характеристики. Однако, согласно исследованию Сергеевой Г.Р. с соавт. (2015), признаки двух и более фенотипов выявляются у одного пациента в 83% случаев [31]. Кроме того, фенотип со временем может изменяться и трансформироваться в другой.

Аллергическая ТБА — наиболее часто встречаемый и легко распознаваемый фенотип ТБА. Распространенность тяжелой аллергической астмы составляет около 40–80% [6, 31, 32]. Дебют заболевания происходит в раннем детстве, наследственная отягощенность и сопутствующие аллергические заболевания выявляются в большинстве случаев. Среди сопутствующей патологии преобладает аллергический ринит. Главные отличия от неаллергической БА: положительные кожные пробы и зависимость симптомов от контакта с аллергеном. Для таких пациентов зачастую характерна полисенситизация. Моносенситизация встречается только в 16% случаев. Наиболее часто встречаемый аллерген — клещи домашней пыли, сенситизация к которым выявляется у 35–86% пациентов [32]. Для данного фенотипа характерен эозинофильный тип воспаления, пациенты хорошо отвечают на терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС). Однако длительное течение

заболевания, полисенситизация, постоянный контакт с аллергеном, а также высокий уровень IgE могут способствовать развитию фиксированной обструкции, следствием которой является значимое снижение показателей функции внешнего дыхания (ФВД) [32].

Неаллергическая ТБА — чаще встречается и дебютирует у взрослых, не связана с аллергией. Профиль воспаления дыхательных путей у пациентов с данным фенотипом может быть эозинофильным, нейтрофильным, смешанным или малогранулоцитарным. В зависимости от характера воспаления пациенты с неаллергической астмой могут не отвечать на терапию ИГКС. Неаллергическая астма чаще, чем аллергическая, имеет тяжелое течение, что приводит к более низкому качеству жизни [33]. В группе пациентов с неаллергической БА реже встречается патология со стороны верхних дыхательных путей и кожи, однако распространенность этих заболеваний выше по отношению к контрольной группе. Следовательно, у пациентов с неаллергической БА также присутствует системный компонент заболевания, требующий дополнительного изучения. Уровень FeNO (фракция оксида азота) в выдыхаемом воздухе возрастает соразмерно с распространенностью ринита и дерматита в группе данных пациентов [33].

ТБА с поздним дебютом — поздним дебютом ТБА считается появление респираторных симптомов в возрасте старше 40 лет без предшествующей истории астмы, однако возрастные границы до конца не определены. Данный фенотип чаще встречается среди женщин, ассоциируется с наличием нескольких сопутствующих заболеваний, изменениями психологического статуса (депрессия, тревожность, деменция), развитием эозинофильно-нейтрофильного воспаления с преобладанием последнего компонента. Следует отметить, что БА с поздним дебютом является гетерогенной по причинно-значимым факторам [34]. В сравнительном исследовании Daniel J. Tan с соавт. (2016), несмотря на различную давность заболевания, не было выявлено значимых отличий по тяжести астмы между пациентами с ранним и поздним дебютом; в возрасте 44 лет распространенность данных фенотипов также не выделяется [35]. Выявленные различия заключались в этиологических факторах и влиянии на легочную функцию. Если для пациентов с ранним дебютом в снижении показателей ФВД большую роль играет продолжительность заболевания, то для пациентов с поздним дебютом — это курение, а также наличие возрастных изменений легких [34, 35].

ТБА с фиксированной обструкцией дыхательных путей (ФОДП) — фиксированная бронхиальная обструкция характеризуется соотношением $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ менее 0,7 после адекватной бронходилатации (сальбутамол 400 мкг), при отсутствии или исключении диагноза ХОБЛ у данного пациента. 71,7% пациентов с ФОДП соответствуют критериям ТБА [36]. ФОДП является результатом ремоделирования бронхиальной стенки вследствие персистирующего воспаления, длительного анамнеза заболевания, частых обострений, стероидорезистентности [37]. Среди факторов риска ФОДП также выделяют наличие в анамнезе атопического дерматита, искусственной вентилиция легких (ИВЛ),

контакт с плесенью, пожилой возраст [37, 38]. Для пациентов с ФОДП, в отличие от пациентов без обструкции, характерно выраженное снижение спирометрических показателей, более высокий уровень FeNO, в индуцированной мокроте повышение количества как эозинофилов, так и нейтрофилов, значимо чаще обнаруживается эозинофилия ($\geq 3\%$) [39].

ТБА у пациентов с ожирением. Известно, что ожирение не только повышает риск возникновения БА, но и ухудшает течение заболевания и даже может способствовать развитию стероидрезистентности [40]. Ожирение приводит к развитию сопутствующей патологии, отягощающей течение БА (например, ГЭРБ, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия), поддерживает хроническое системное воспаление в организме, а также отрицательно влияет на легочные объемы [32]. Снижение массы тела на 15% приводит к значительному улучшению контроля над астмой, функции легких и качества жизни [41].

В одном из недавних исследований разделение на фенотипы ТБА производили исходя из КТ-картины легких [42]. Пациенты были разделены на три группы соответственно обнаруженным изменениям: 1-я группа характеризовалась ремоделированием крупных дыхательных путей (долевые, сегментарные, субсегментарные бронхи), основными патологическими паттернами являлись утолщение бронхиальной стенки, слизистые пробки и бронхоэктазы. Для 2-й группы характерно наличие изменений в мелких дыхательных путях, основные патологические паттерны — это эмфизема, наличие воздушных ловушек и изменений в субсегментарных бронхах. В 3-ю группу были отнесены пациенты без явных изменений. Примечательно, что 80% пациентов с ТБА имели хотя бы один паттерн патологических изменений при проведении компьютерной томографии (КТ). Была выявлена взаимосвязь между утолщением бронхиальной стенки и количеством эозинофилов в периферической крови, а также между наличием слизистых пробок и уровнем эозинофилов в мокроте, что позволяет трактовать указанные изменения в проксимальных дыхательных путях как индикатор эозинофильного воспаления при ТБА [42].

Первая группа пациентов оказалась наиболее многочисленной и составила 44% от числа всех исследуемых. Абсолютное и относительное число эозинофилов периферической крови в данной группе было значимо выше, чем во 2-й и 3-й группе. Во второй группе пациентов преобладали мужчины, зачастую имеющие стаж курения. Степень бронхиальной обструкции была наиболее выражена в данной группе: пациентам требовался наибольший объем терапии относительно других групп. В целом вторая группа пациентов могла быть охарактеризована как сочетание астма — ХОБЛ, которое в последнее время выделяется как отдельный подтип ТБА. Пациентам третьей группы в отличие от двух других групп значимо реже требовались оральные ГКС в качестве поддерживающей терапии.

Что касается клинических признаков, таких как возраст дебюта БА, индекс массы тела (ИМТ), наличие атопии, уровень общего IgE, количество обострений за

предшествующий год, то не было выявлено корреляционных взаимосвязей с КТ-изменениями, различий между группами не обнаружено.

Таким образом, в основе ремоделирования дыхательных путей могут лежать различные патогенетические процессы, а один определенный фенотип ТБА может служить отражением различных эндотипов [32, 43].

Эндотипы ТБА

Эндотип заболевания характеризует патогенетические особенности воспаления в дыхательных путях и определяется с помощью генетических и молекулярных характеристик [43, 44]. В отличие от фенотипа заболевания, эндотипы представляют собой более детерминированные подгруппы пациентов [44], однако они также способны изменяться с течением времени [45]. Наиболее целесообразным представляется сведение всего многообразия иммунопатологических процессов, имеющих место при ТБА, в две большие группы: Т2-воспаление и не-Т2-воспаление.

Т2-воспаление встречается у половины пациентов с БА и в 37% случаев при ТБА [44]. Пусковым механизмом запуска Т2-воспаления является взаимодействие эпителия дыхательных путей с факторами внешней среды и, как следствие, синтез эпителиальными клетками сигнальных веществ — аларминов, к которым относятся интерлейкин-33 (IL-33), интерлейкин-25 (IL-25), Tslp (тимический стромальный лимфопоэтин) (рис. 1). Показано, что большинство пациентов с БА имеют дефицит Е-кадгерина и клаудина-18, отвечающих за прочность связей между эпителиальными клетками, что облегчает проникновение аллергенов и микробных антигенов сквозь эпителиальный барьер [44]. Следует отметить, что снижение экспрессии Е-кадгерина ассоциируется с эпителиально-мезенхимальным переходом, лежащим в основе ремоделирования бронхиальной стенки [40]. Для формирования Т2-иммунного ответа необходим синтез таких ключевых цитокинов, как интерлейкин-4 (IL-4), интерлейкин-5 (IL-5), интерлейкин-13 (IL-13), основными источниками которых в дыхательных путях являются Th2-лимфоциты и врожденные лимфоидные клетки 2 типа (ILC2). ILC2 являются клетками врожденного иммунитета, и для их активации не требуется взаимодействие с антигеном и его распознавание. Таким образом, активация ILC2 лежит в основе неаллергического эозинофильного воспаления [43]. Ведущая роль в активации ILC2 отводится IL-33 и IL-25, в то время как Tslp стимулирует, главным образом, антигенпрезентирующие клетки, а именно, дендритные клетки, которые взаимодействуя с Т и В-лимфоцитами, запускают аллергическое воспаление. Примечательно, что ILC2 синтезируют IL-5 и IL-13 в 5–10 раз больше, чем Th2-лимфоциты, и небольшое количество IL-4 [48]. IL-4, IL-5 и IL-13 имеют синергические эффекты, обуславливающие привлечение эффекторных клеток в очаг воспаления, а также структурно-функциональные изменения бронхиальной стенки [43, 44].

IL-4 является ключевым для дифференцировки naïvх Th-лимфоцитов в Th2-лимфоциты, а совместно

с IL-13 опосредует субэпителиальный фиброз, таким образом участвуя в процессах ремоделирования дыхательных путей [43]. IL-13 обозначается как ключевой эффекторный цитокин, играющий важную роль во многих аспектах патогенеза БА, в том числе, переключение В-лимфоцитов на синтез IgE, гиперсекрецию слизи, гиперплазию бокаловидных клеток и бронхиальную гиперреактивность. IL-5 является главным цитокином, обеспечивающим рекрутинг и выживаемость эозинофилов, и, в меньшей степени, тучных клеток и базофилов. Эозинофил является главной эффекторной клеткой Т2-воспаления, дегрануляция которого и высвобождение таких веществ, как эозинофильный катионный белок, эозинофильный нейротоксин, ассоциируется с развитием фиксированной обструкции дыхательных путей, определяющей тяжелое течение заболевания [46].

Не-T2-воспаление характеризуется отсутствием признаков T2-воспаления в мокроте и периферической крови и ассоциируется с такими молекулами, как интерлейкин-1 β (IL-1 β), интерлейкин-6 (IL-6),

интерлейкин-8 (IL-8), интерлейкин-17A/F (IL-17A/F), интерферон гамма (IFN- γ) и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) [45]. Распространенность не-T2-воспаления оценивается различными авторами в пределах 40–70% среди всех пациентов с БА [45]. В структуре не-T2-астмы выделяют отдельно нейтрофильное и малогранулоцитарное воспаление в зависимости от обнаружения воспалительного пула клеток в образцах индуцированной мокроты. Активация Toll-рецепторов приводит к дифференцировке наивных Th-лимфоцитов в Th1- и Th17-лимфоциты, которые продуцируют IL-8, IL-1 β , IFN- γ и TNF- α , обеспечивающих рекрутинг эффекторных клеток, главным образом — нейтрофилов [45].

Роль нейтрофилов при ТБА многообразна, однако отдельное значение отводится участию в реакциях окислительного стресса и способности синтезировать трансформирующий фактор роста бета (TGF- β), который является мощным индуктором эпителиально-мезенхимального перехода [40]. В качестве ключевых цитокинов не-T2-воспаления обозначаются IL-17, IL-6 и IL-8.

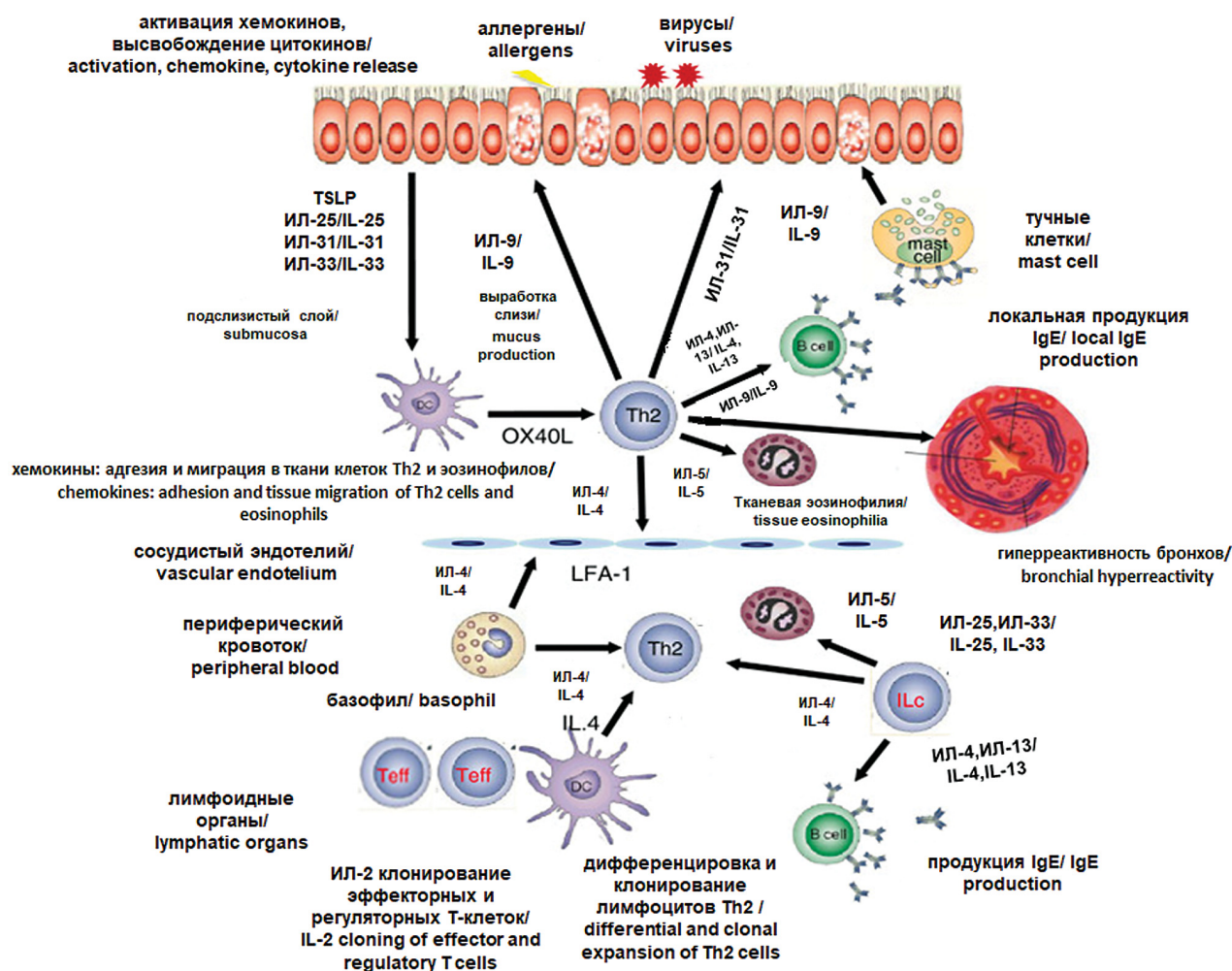


Рисунок 1. Механизмы аллергического воспаления при астме [47].

Figure 1. Mechanisms of allergic inflammation in asthma [47].

Примечание. В cell – В-лимфоцит, DC (dendritic cell) – дендритная клетка, IgE – иммуноглобулин E, ILc (innate lymphoid cell) – лимфоцит врожденного иммунитета, LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen 1) – интегрин LFA-1, OX40L – лиганд рецептора OX40 (CD252), Teff – Т-эффектор, Treg – Т-регулятор, TSLP (thymic stromal lymphopoietin) – тимический стромальный лимфопоэтин
Note: B cell – B-lymphocyte, DC (dendritic cell) – dendritic cell, IgE – immunoglobulin E, ILc (innate lymphoid cell) – innate immunity lymphocyte, LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen 1) – integrin LFA-1, OX40L – receptor ligand OX40 (CD252), Teff – T- effector, Treg – T- regulator, TSLP (thymic stromal lymphopoietin) – thymic stromal lymphopoietin

Примечательно, что цитокины семейства IL-17 могут способствовать как миграции нейтрофилов в дыхательные пути, так и индукции цитокинов T2-иммунного ответа, тем самым влияя на развитие эозинофилии [47]. Роль цитокинов семейства IL-17 в патогенезе БА многогранна и однозначно не определена, однако в литературе есть данные, что повышение уровня IL-17 является независимым фактором риска ТБА, а наличие однонуклеотидных полиморфизмов в гене IL-17 ассоциировано с развитием аллергических заболеваний [47].

Несмотря на то, что малогранулоцитарное воспаление характеризуется отсутствием эозинофилии и нейтрофилии мокроты, было показано повышение количества воспалительных клеток у пациентов с малогранулоцитарным воспалением относительно здоровых людей [44]. Предполагается, что бронхиальная гиперреактивность у пациентов с малогранулоцитарным типом воспаления связана не только с воздействием воспалительных цитокинов: на животных моделях было продемонстрировано, что обработка фактором роста нервов (NGF) индуцировала бронхиальную гиперреактивность в той же степени, что и сенсибилизация аллергеном [44].

Считается, что малогранулоцитарное воспаление наиболее часто встречается среди хорошо контролируемой астмы и связано с лучшими показателями функции внешнего дыхания. Однако около 20% пациентов с малогранулоцитарным воспалением имеют тяжелое течение заболевания, рефрактерное к проводимой терапии [48]. Наличие признаков ремоделирования дыхательных путей в данной группе пациентов позволило предположить существование механизмов формирования фиксированной обструкции дыхательных путей вне зависимости от выраженности воспаления, что также было показано на животных моделях. Ведущая роль в ремоделировании дыхательных путей в случае малогранулоцитарного воспаления отводится гладкомышечным клеткам [48].

Важно заметить, что эндотипы находятся в тесной связи с фенотипами заболевания. Около 25% пациентов, страдающих ТБА, имеют выраженное эозинофильное воспаление и поздний дебют заболевания [49]. Фенотипами, отражающими T2-эндотип, также являются аллергическая и аспириновая ТБА [44]. Недавний кластерный анализ выявил T2-эндотип среди эозинофильной астмы с поздним дебютом, ассоциированной с хроническим полипозным риносинуситом, для которого была характерна высокая экспрессия специфичного IgE к энтеротоксину *Staphylococcus aureus* и высокие уровни IL-5 [44]. В исследовании была показана возможность присутствия в бронхоальвеолярном лаваже ассоциации Th2/Th17 клеток, что характеризовалось более тяжелым течением заболевания, чем присутствие указанных лимфоцитов по отдельности [44]. Для пациентов с не-T2-эндотипом также характерен поздний дебют заболевания [45]. По данным литературы содержание нейтрофилов в мокроте выше у пожилых пациентов, страдающих БА, чем у пациентов молодого и среднего возраста [45]. Плохой ответ на ингаляционные и системные ГКС является характерной чертой пациентов, имеющих не-T2-воспаление. Известно, что ИГКС индуцируют апоптоз эозинофилов, однако

оказывают обратный эффект на нейтрофилы [40]. В качестве основных триггерных факторов в группе пациентов, имеющих не-T2-воспаление, выделяют интенсивные физические нагрузки, метеорологические условия (в частности, воздействие холода), воздействие курения, поллютантов, инфекционных агентов. Колонизация такими микроорганизмами, как *Moraxella*, *Streptococcus* и *Haemophilus*, ассоциировалась с более высоким уровнем нейтрофилов и концентрацией IL-8 у пациентов с БА. Связь с ожирением установлена как для T2-, так и для не-T2-эндотипов [40, 44].

Таким образом, становится очевидным, что пациентам с ТБА необходима персонализированная терапия, учитывающая патогенетические особенности заболевания. Для разграничения T2- и не-T2-воспаления необходимо определение биомаркеров, играющих ключевую роль в той или иной клинической ситуации. Идеальный биомаркер представляет собой параметр, обладающий высокой чувствительностью и специфичностью, характеризующий особенности заболевания, позволяющий выбрать таргетную терапию, контролировать ее эффективность, прогнозировать ответ на лечение и при этом быть неинвазивным и доступным в клинической практике [50]. Признанными маркерами T2-воспаления являются эозинофилия крови и мокроты, повышение уровня общего IgE, а также повышение FeNO в выдыхаемом воздухе, однако все они имеют определенные ограничения [49].

Затруднительно говорить о преобладающей роли того или иного типа воспаления в патогенезе ТБА [43, 44]. Примечательно, что взаимосвязь между выраженностью воспаления и количеством обострений, а также влияние на прогноз БА были показаны как для эозинофильного, так и для нейтрофильного воспаления [40, 44, 45, 49]. Как эозинофилия, так и нейтрофилия мокроты ассоциируются со снижением ОФВ₁ до проведения бронходилатационной пробы, однако только для нейтрофилии мокроты была выявлена взаимосвязь с постбронходилатационным ОФВ₁ [40]. Это свидетельствует в пользу дисрегуляции иммунного ответа как основе тяжелого течения БА. С помощью методов молекулярной биологии возможно проведение глубокого анализа имеющихся нарушений, что является необходимым для разработки таргетной терапии и оптимизации ведения пациентов с ТБА.

Заключение

Очевидно, что ТБА представляет собой серьезную медицинскую и социально-экономическую проблему. В ведении пациентов особое значение приобретают немедикаментозные факторы и мультидисциплинарный подход. Гетерогенность ТБА укладывается в понятия фенотипа и эндотипа, идентификация которых в клинической практике имеет ограничения, но является необходимой для персонализированной терапии. В основе тяжелого течения заболевания лежит нарушение регуляторных механизмов врожденного и приобретенного иммунитета. Определенные трудности представляет расшифровка механизмов, обуславливающих

ремоделирование дыхательных путей в отсутствии выраженного воспаления. Необходимо проведение дальнейших исследований в области молекулярной биологии для объяснения патогенетических механизмов, лежащих в основе тяжелого течения заболевания, а также поиск новых биомаркеров, позволяющих диагностировать патологические процессы в клинической практике.

Вклад авторов:

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

Крапошина А.Ю. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6896-877X>): написание текста, подготовка публикации

Собко Е.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>): редактирование текста

Демко И.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>): окончательное утверждение рукописи

Кацер А.Б. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6649-8900>): сбор материала

Казмерчук О.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7999-4113>): написание текста

Абрамов Ю.И. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9937-1025>): анализ полученных данных

Author Contribution:

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

Kraposhina A.Yu. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6896-877X>): text writing, preparation of a publication

Sobko E.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>): text editing

Demko I.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>): final approval of the manuscript

Katser A.B. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6649-8900>): collection of material

Kazmerchuk O.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7999-4113>): text writing

Abramov Yu.I. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9937-1025>): analysis of the received data

Список литературы/ References:

- Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Members of GINA Committees. 2020; 1-211. [Electronic resource]. URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final_-wms.pdf.
- Авдеев С.Н., Ненасева Н.М., Жуденков К.В. и др. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации. Пульмонология. 2018; 28(3): 341-358. doi: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358
Avdeev S.N., Nenasheva N.M., Zhudenkov K.V. et al. Prevalence, morbidity, phenotypes and other characteristics of severe bronchial asthma in Russian Federation. Russian Pulmonology. 2018; 28(3): 341-358. doi: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358 [In Russian].
- Демко И.В., Собко Е.А., Чубарова С.В. и др. Особенности системного воспаления, функции внешнего дыхания и морфологической структуры слизистой оболочки бронхов при тяжелой бронхиальной астме. Сибирское медицинское обозрение. 2014; 5: 47-52.
Demko I.V., Sobko E.A., Chubarova S.V. et al. Features of the systemic inflammation, external respiration functions and morphological structure of the bronchial mucous membrane in severe bronchial asthma. Sibirskoe meditsinskoe obozrenie. 2014; 5: 47-52. [In Russian].
- Белевский А.С., Зайцев А.А. Фармакоэкономические аспекты терапии бронхиальной астмы. Медицинский совет. 2018; 15: 60-68. doi:10.21518/2079-701X-2018-15-60-68
Belevsky A.S., Zaitsev A.A. Pharmacoeconomic aspects of bronchial asthma therapy: real clinical practice. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2018; (15): 60-68. doi: 10.21518/2079-701X-2018-15-60-68 [In Russian].
- Nagase H. Severe asthma in Japan. Allergology International. 2019; 68(2): 167-171. doi:10.1016/j.alit.2019.02.004
- O'Toole J., Mikulic L., Kaminsky D.A. Epidemiology and pulmonary physiology of severe asthma. Immunology and Allergy Clinics of North America. 2016; 36(3): 425-438. doi: 10.1016/j.iac.2016.03.001
- Бродская О.Н. Бронхиальная астма с частыми обострениями: факторы риска и меры профилактики. Практическая пульмонология. 2016; 3: 11-18.
Brodskaya O.N. Bronchial asthma with frequent exacerbations: risk factors and prevention measures. Prakticheskaya pul'monologiya. 2016; 3: 11-18. [In Russian].
- Zein J.G., Dweik R.A., Comhair S.A. et al. Asthma is more severe in older adults. PLoS One. 2015; 10(7): e0133490. doi: 10.1371/journal.pone.0133490
- Ненасева Н.М. Это трудное слово «комплаинс», или Как можно повысить приверженность лечению при бронхиальной астме. Астма и аллергия. 2013; 2: 15-19.
Nenasheva N.M. This is a difficult word for «compliance», or How one can increase adherence to treatment for bronchial asthma. Asthma and allergy. 2013; 2: 15-19. [In Russian].
- Hekking P.W., Wener R.R., Amelink M. et al. The prevalence of severe refractory asthma. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2015; 135(4): 896-902. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.042
- von Bülow A., Backer V., Bodtger U. et al. Differentiation of adult severe asthma from difficult-to-treat asthma — Outcomes of a systematic assessment protocol. Respiratory Medicine. 2018; 145: 41-47. doi: 10.1016/j.rmed.2018.10.020
- van der Meer A.N., Pasma H., Kempenaar-Okkema W. et al. A 1-day visit in a severe asthma centre: effect on asthma control, quality of life and healthcare use. European Respiratory Journal. 2016; 48(3): 726-733. doi: 10.1183/13993003.00220-2016
- Verhamme K.M.C., Lucet C., Van Meerhaeghe A. et al. Real-life effectiveness of omalizumab in difficult-to-treat versus severe asthma: a national cohort study in Belgium. European Journal of Operational Research. 2019; 5: 00253-2018. doi: 10.1183/23120541.00253-2018
- Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. European Respiratory Journal. 2014; 43(2): 343-373. doi: 10.1183/09031936.00202013
- Wark P.A.B., Hew M., Maltby S. et al. Diagnosis and investigation in the severe asthma clinic. Expert review of respiratory medicine. 2016; 10(5): 491-503. doi: 10.1586/17476348.2016.1165096
- Majellano E.C., Clark V.L., Winter N.A. et al. Approaches to the assessment of severe asthma: barriers and strategies. Journal of Asthma and Allergy. 2019; 12: 235-251 doi: 10.2147/JAA.S178927
- Hashimoto S., Bel E.H. Current treatment of severe asthma. Clinical and Experimental Allergy. 2012; 42(5): 693-705. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03936.x
- Jeong J.S., Lee Y.C. Basics of Severe Asthma in Clinical Practice. In: Severe Asthma. Springer, Singapore. 2018: 3-12. doi: 10.1007/978-981-10-1998-2_1
- Kang H-R., Song H.J., Nam J.H. et al. Risk factors of asthma exacerbation based on asthma severity: a nationwide population-based observational study in South Korea. BMJ Open. 2018; 8(3): e020825. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020825

20. McDonald V.M., Maltby S., Reddel H.K. et al. Severe asthma: Current management, targeted therapies and future directions-A roundtable report. *Respirology*. 2017; 22(1): 53-60. doi: 10.1111/resp.12957
21. Menzies-Gow A., Chiu G. Perceptions of asthma control in the United Kingdom: a cross-sectional study comparing patient and healthcare professionals' perceptions of asthma control with validated ACT scores. *NPJ Primary Care Respiratory Medicine*. 2017; 27(1): 48. doi: 10.1038/s41533-017-0050-x
22. Burke H., Davis J., Evans S. et al. A multidisciplinary team case management approach reduces the burden of frequent asthma admissions. *European Journal of Operational Research*. 2016; 2(3): 00039-2016. doi: 10.1183/23120541.00039-2016
23. Hedenrud T., Jakobsson A., Malla H.E., et al. «I did not know it was so important to take it the whole time» — self-reported barriers to medical treatment among individuals with asthma. *BMC Pulmonary Medicine*. 2019; 19: 175. doi: 10.1186/s12890-019-0934-3
24. Архипов В.В., Лазарева Н.Б. Принципы адекватного выполнения ингаляции. *Практическая пульмонология*. 2018; 3: 66-74. Arkhipov V.V., Lazareva N.B. Principles of adequate inhalation. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2018; 3: 66-74. [In Russian].
25. Gregoriano C., Dieterle T., Breitenstein A. et al. Use and inhalation technique of inhaled medication in patients with asthma and COPD: data from a randomized controlled trial. *Respiratory Research*. 2018; 19(1): 237. doi: 10.1186/s12931-018-0936-3
26. Lavorini F., Usmani O. Correct inhalation technique is critical in achieving good asthma control. *Primary Care Respiratory Journal*. 2013; 22: 385-386. doi: 10.4104/pcrj.2013.00097
27. Jahedi L., Downie S.R., Saini B. et al. Inhaler Technique in Asthma: How Does It Relate to Patients' Preferences and Attitudes Toward Their Inhalers? *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*. 2017; 30(1): 42-52. doi: 10.1089/jamp.2016.1287
28. Asano K., Izuhara K. What we know, do not know, and should know about severe asthma. *Allergology International*. 2019; 68(2): 133-134. doi: 10.1016/j.alit.2019.03.002
29. Ненашева Н.М. Фенотипы и выбор терапии. *Практическая пульмонология*. 2014; 2: 2-11. Nenasheva N.M. Phenotypes and choice of therapy. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2014; 2: 2-11. [In Russian].
30. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2021; 1–85. [Электронный ресурс]. URL: http://disuria.ru/_ld/10/1037_kr21j45j46MZ.pdf (дата обращения: 23.06.2021). Clinical guidelines. Bronchial asthma. Ministry of Health of the Russian Federation. 2021; 1-85. [Electronic resource]. URL: http://disuria.ru/_ld/10/1037_kr21j45j46MZ.pdf (date accessed 23/06/2021). [In Russian]
31. Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Коровина О.В. и др. Тяжелая бронхиальная астма: характеристика пациентов в клинической практике. *Терапевтический архив*. 2015; 87(12): 26-31. Sergeeva G.R., Emelyanov A.V., Korovina O.V. et al. Severe asthma: Characteristics of patients in clinical practice. *Terapevticheskii arkhiv*. 2015; 87(12): 26-31. [In Russian].
32. Ненашева Н.М., Белевский А.С., Фассахов Р.С. и др. Фенотипы трудной для терапии бронхиальной астмы: возможности достижения контроля. *Российский аллергологический журнал*. 2016; 4-5: 43-54. Nenasheva N.M., Belevskiy A.S., Fassahov R.S. et al. Asthma phenotypes difficult to treat: the possibility to achieve a control. *Russian Journal of Allergy*. 2016; 4-5:43-54. [In Russian].
33. Kämpfe M., Vosough M., Malinovschi A. et al. Upper airway and skin symptoms in allergic and non-allergic asthma: results from the Swedish GA2LEN study. *Journal of Asthma*. 2018; 55(3): 275-283. doi: 10.1080/02770903.2017.1326132
34. Hirano T., Matsunaga K. Late-onset asthma: current perspectives. *Journal of Asthma and Allergy*. 2018 Feb 9; 11:19-27. Doi: 10.2147/JAA.S125948
35. Tan D.J., Walters E.H., Perret J.L. et al. Clinical and functional differences between early-onset and late-onset adult asthma: a population-based Tasmanian Longitudinal Health Study. *Thorax*. 2016; 71(11): 981-987. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-208183
36. Konstantellou E., Papaioannou A.I., Loukides S. et al. Persistent airflow obstruction in patients with asthma: Characteristics of a distinct clinical phenotype. *Respiratory Medicine*. 2015; 109: 1404-1409. doi: 10.1016/j.rmed.2015.09.009
37. Ciebiada M., Domagala M., Gorska-Ciebiada M., et al. Risk factors associated with irreversible airway obstruction in nonsmoking adult patients with severe asthma. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2014; 35(5): 72-79. doi: 10.2500/aap.2014.35.3785
38. Bennett G.H., Carpenter L., Hao W. et al. Risk factors and clinical outcomes associated with fixed airflow obstruction in older adults with asthma. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2018; 120(2): 164-168. doi: 10.1016/j.anai.2017.10.004
39. Wang L., Gao S., Zhu W. et al. Risk factors for persistent airflow limitation: analysis of 306 patients with asthma. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2014; 30(6): 1393-1397. doi: 10.12669/pjms.306.5363
40. Haddad A., Gaudet M., Plesa M. et al. Neutrophils from severe asthmatic patients induce epithelial to mesenchymal transition in healthy bronchial epithelial cells. *Respiratory Research*. 2019; 20(1): 234. doi: 10.1186/s12931-019-1186-8
41. Tashiro H., Shore S.A. Obesity and severe asthma. *Allergology International*. 2019; 68(2): 135-142. doi:10.1016/j.alit.2018.10.004.
42. Kim S., Lee C.H., Jin K.N. et al. Severe Asthma Phenotypes Classified by Site of Airway Involvement and Remodeling via Chest CT scan. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018; 28(5): 312-320. doi: 10.18176/jiaci.0265.
43. Robinson D., Humbert M., Buhl R. et al. Revisiting type 2-high and type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clinical and Experimental Allergy*. 2017; 47(2): 161-175. doi: 10.1111/cea.12880.
44. Kuruvilla M.E., Lee F.E.-H., Lee G.B. Understanding asthma Phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 2019; 56(2): 219-233. doi: 10.1007/s12016-018-8712-1
45. Sze E., Bhalla A., Nair P. Mechanisms and therapeutic strategies for non-T2 asthma. *Allergy*. 2020; 75(2): 311-325. doi: 10.1111/all.13985
46. Mogensen I., Alving K., Dahlen S-E. Et al. Fixed airflow obstruction relates to eosinophil activation in asthmatics. *Clinical and Experimental Allergy*. 2019; 49: 155-162. doi: 10.1111/cea.13302
47. Просекова Е.В., Турянская А.И., Долгополов М.С. Семейство интерлейкина-17 при атопии и аллергических заболеваниях. *Pacific Medical Journal*. 2018; 2: 15-20. doi: 10.17238/Pmj1609-1175.2018.2.15-20 Prosekova E.V., Turyanskaya A.I., Dolgoplov M.S. Interleukin-17 family in atopy and allergic diseases. *Pacific Medical Journal*. 2018; 2: 15-20. doi: 10.17238/Pmj1609-1175.2018.2.15-20 [In Russian].
48. Tliba O., Panettieri R.A. Paucigranulocytic asthma: The uncoupling of airway obstruction from inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019; 143(4): 1287-1294. doi: 10.1016/j.jaci.2018.06.008
49. Rogliani P., Calzetta L., Matera M.G. et al. Severe asthma and biological therapy: when, which, and for whom. *Pulmonary Therapy*. 2020; 6(1): 47-66. doi: 10.1007/s41030-019-00109-1
50. Pavord I.D., Afzalnia S., Menzies-Gow A., Heaney L.G. The current and future role of biomarkers in type 2 cytokine-mediated asthma management. *Clinical and Experimental Allergy*. 2017; 47(2): 148-60. doi: 10.1111/cea.12881

**А.А. Жилина*, Н.В. Ларева, Е.В. Лузина,
С.М. Цвингер, Е.И. Морозова**

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, кафедра терапии
факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки, Чита, Россия

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ЦИТОХРОМА P4502C19(681G/A) У ЖИТЕЛЕЙ ЗАБАЙКАЛЬСКОГО КРАЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ КИСЛОТО-ЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

A.A. Zhilina*, N.V. Lareva, E.V. Luzina, S.M. Tsvinger, E.I. Morozova

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Clinical Significance of Cytochrome P4502C19 (681G/A) Gene Polymorphism in Residents of the Trans-Baikal Territory in Treatment of Acid-Dependent Diseases

Резюме

Цель исследования. Изучить полиморфизм CYP2C19(681A/G) среди населения Забайкальского края в сравнении с данными в других регионах мира и России. **Материалы и методы.** Проведено генетическое типирование CYP2C19(G681A) у 132 человек (81 женщина и 53 мужчины) проживающих на территории Забайкальского края, медиана возраста составила 47 (18; 72) лет. Отклонения распределений генотипов изученного полиморфного локуса от распределения Харди-Вайнберга оценено с использованием критерия хи-квадрат. Сравнительный анализ полученных данных проведен с помощью критерия Фишера. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. **Результаты.** Распространенность CYP2C19(681G/G) составила 105 человек (79,6%), CYP2C19(681G/A) — 25 лиц (18,9%) и CYP2C19(681A/A) — 2 участника (1,5%). Аллель А гена CYP2C19 в 681 положении встречался в 14,2%. Аллель А реже встречается в популяции Забайкальского края, по сравнению с азиатами (Китай $p < 0,001$; Япония $p = 0,015$) и не отличался в распространенности от коренных американцев, латиноамериканцев, афроамериканцев, жителей Московской, Воронежской, Иркутской областей и Саха-Якутии. CYP2C19(681A/A) чаще встречался в азиатской популяции, чем среди забайкальцев, $p = 0,003$. Распространенность генотипа CYP2C19(681A/A) не отличалась между популяцией Забайкальского края афроамериканцами, европеоидами, населением Московской и Воронежской области. **Заключение.** Распространенность аллеля А полиморфного локуса 681G/A CYP2C19 в популяции Забайкальского края составила 14,2% и оказалась сопоставимой с европеоидами, но встречалась реже, чем у китайцев и в японской популяции. Распространенность генотипа CYP2C19(681A/A) составила 1,5%, что соответствовало мировым данным среди европеоидных популяций и встречалась реже, чем у азиатов.

Ключевые слова: полиморфизм, цитохром P450, аллель, CYP2C19(681A/G)

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 31.05.2021 г.

Принята к публикации 25.11.2021 г.

Для цитирования: Жилина А.А., Ларева Н.В., Лузина Е.В. и др. КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ЦИТОХРОМА P4502C19(681G/A) У ЖИТЕЛЕЙ ЗАБАЙКАЛЬСКОГО КРАЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ КИСЛОТО-ЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(2): 123-128. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-12-2-123-128

Abstract

Aims. To study the CYP2C19(681A/G) polymorphism among the population of the Trans-Baikal Territory in comparison with data in other regions of Russia and the world. **Materials and methods.** The study involved 132 people (81 women and 53 men). The median age was 47 (18; 72) years.

*Контакты: Альбина Александровна Жилина, e-mail: albina1228@yandex.ru

*Contacts: Albina A. Zhilina, e-mail: albina1228@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4405-2975>

Genotyping of the 681G/A polymorphic locus of the CYP2C19 gene was performed by polymerase chain reaction. **Results.** The prevalence of CYP2C19(681G/G) was 105 people (79.6%), CYP2C19(681G/A) — 25 people (18.9%) and CYP2C19(681A/A) — 2 participants (1.5%). Allele A of the CYP2C19 gene in position 681 was found in 14.2%. Allele A is less common in the population of the Trans-Baikal Territory, compared with Asians (China, $p < 0.001$; Japan, $p = 0.015$) and did not differ in prevalence from Native Americans, Hispanics, African Americans, residents of Moscow, Voronezh, Irkutsk regions and Sakha-Yakutia. CYP2C19(681A/A) was more common in the Asian population than among the Transbaikilians, $p = 0.003$. The prevalence of the CYP2C19(681A/A) genotype did not differ between the population of the Trans-Baikal Territory, African Americans, Caucasians, and the population of the Moscow and Voronezh regions. **Conclusions.** The prevalence of the allele A in the population of the Trans-Baikal Territory was 14.2% and was comparable to the Caucasians, but less common than in the Asian population. The prevalence of the CYP2C19(681A/A) was 1.5%, which was consistent with world data among Caucasoid populations and was less common than in Asians.

Key words: polymorphism, cytochrome P450, allele, CYP2C19(681A/G)

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 31.05.2021

Accepted for publication on 25.11.2021

For citation: Zhilina A.A., Lareva N.V., Luzina E.V. et al. Clinical Significance of Cytochrome P450C19 (681G/A) Gene Polymorphism in Residents of the Trans-Baikal Territory in Treatment of Acid-Dependent Diseases. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(2): 123-128. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-12-2-123-128

ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ИПП — ингибиторы протонной помпы, КЗЗ — кислотозависимые заболевания, CYP — цитохром P450

Одной из причин появления нежелательных лекарственных реакций являются различия в механизмах лекарственных взаимодействий, опосредованных различными ферментами семейства цитохрома P450 (CYP) [2]. Цитохром P450 представляет собой суперсемейство ферментов, которые катализируют метаболизм лекарств и других веществ. Генетический полиморфизм CYP является основной причиной индивидуальных различий в ответах на лекарственные препараты, начиная от побочных эффектов и заканчивая отсутствием эффективности. Из 50 идентифицированных изоферментов цитохрома P450, более 20 являются функционально полиморфными (например, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D9, CYP1B1 и CYP1A2). CYP2C19 самый полиморфный член подсемейства CYP2C. Он катализирует метаболизм лекарств, в т.ч. ингибиторов протонной помпы [1]. В настоящее время одним из наиболее распространенных и потенциально опасных заболеваний является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), которая имеет тенденцию к увеличению распространенности и значительно ухудшает качество жизни пациентов. В основе ГЭРБ лежит заброс содержимого желудка в пищевод — гастроэзофагеальный рефлюкс. Препаратами выбора для купирования рефлюксных симптомов, а также для эпителизации эрозий слизистой оболочки пищевода являются ингибиторы протонной помпы (ИПП) [2]. Не смотря на то, что эти препараты далеки от «идеальных» антисекреторных средств, они обладают наиболее выраженной и длительной кислотосупрессивной способностью по сравнению с антацидами и H₂-блокаторами рецепторов гистамина [2]. В метаболизме ИПП ключевую роль играет цитохром P450 2C19 (CYP2C19) [3]. Именно он определяет скорость метаболизма ИПП, которая варьирует в различных этнических группах вследствие

феномена генетического полиморфизма. В настоящее время идентифицировано 27 вариантов аллелей CYP2C19, но наиболее подробно описаны CYP2C19 * 2, CYP2C19 * 3, и CYP2C19 * 17 аллели [3]. Распространенность мутантных аллелей в популяции пациентов с кислотозависимыми заболеваниями может влиять на результат терапии [4].

Генетический полиморфизм CYP2C19 приводит к индивидуальным различиям в экспрессии фермента и метаболической активности. Аллельная вариация классифицирует популяцию в соответствии с каталитической активностью CYP2C19 на медленные, экстенсивные и сверхбыстрые фенотипы клиренса лекарств [1]. Среди всех нефункциональных аллелей CYP2C19*2 (681G/A) является наиболее значимым [3]. Генотипирование пациентов по данному гену, вероятно, может позволить оптимизировать терапию кислото-зависимых заболеваний (КЗЗ). Известно, что распространенность полиморфных аллелей варьирует в разных популяциях [1]. До настоящего времени отсутствуют данные о распространенности полиморфного локуса 681G/A гена CYP2C19 в популяции Забайкальского края, что не позволяет оценить необходимость проведения генотипирования данного гена с целью улучшения качества лечения пациентов с кислотозависимыми заболеваниями.

Цель работы

Изучить распространенность генотипов и аллелей полиморфного локуса 681G/A гена CYP2C19 среди населения Забайкальского края в сравнении с данными других регионов России и мира, оценить необходимость проведения генотипирования данного полиморфного локуса в клинической практике у пациентов с КЗЗ.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 132 человека (81 женщина и 53 мужчины). Исследуемая группа состояла из 79 пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (30 мужчин и 49 женщин), медиана возраста 44,5 (33;57) лет. Пациенты находились на обследовании и лечении у гастроэнтеролога диагностической поликлиники ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России в период с 2018 по 2020 гг. Диагноз ГЭРБ устанавливался пациентам на основании данных суточной рН-импедансометрии и эндоскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта, согласно клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации (2017 г.) [5].

Нами проведено проспективное одноцентровое исследование. **Если проспективное, то необходимо указать конечные точки, срок наблюдения.** В работе исключались пациенты, имеющие другие хронические неинфекционные заболевания. *Когорту участников было решено расширить за счет контрольной группы (практически здоровые люди), проходившие профилактический медицинский осмотр на базе диагностической поликлиники ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России — 53 человека (24 мужчины и 29 женщин), возраст 45 (28; 62) лет, т.к. в результате статистической обработки данных не было выявлено различий в распространенности полиморфных вариантов гена CYP2C19*2.* Все респонденты, согласившиеся принять участие в исследовании, родились и проживают на территории Края не менее трех поколений и охарактеризовали себя как европеоиды. Таким образом, была сформирована группа из 132 человек (54 мужчины и 78 женщин), медиана возраста составила 47 (18; 62) лет. В работе соблюдались этические принципы Хельсинской декларации. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», г. Чита, протокол № 83, от 22.10.2016 г.

Генотипирование полиморфного локуса 681G/A гена CYP2C19 осуществляли методом полимеразной цепной реакции. Материалом для генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов периферической венозной крови. Визуализация продуктов амплификации выполнена с помощью электрофореза в 3% агарном геле с добавлением бромистого этидия с ультрафиолетовой детекцией. В работе использовались стандартные наборы для исследуемых SNP научно-производственной фирмы «Литех» (Москва). Генетические исследования выполнены на базе лаборатории молекулярной генетики Научно-исследовательского института Молекулярной медицины ФГБОУ ВО Читинской государственной медицинской академии Министерства здравоохранения России.

Данные накоплены с использованием программы MS Excel. Расчеты проведены с использованием онлайн программы «Hardy-Weinberg equilibrium calculator», Statistica 10.0. Статистическая обработка проводилась согласно принципам Международного комитета редакторов

медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациям «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе (SAMPL)» [4]. Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений, процентных долей в группах. Нормальность распределения признака оценивали с использованием критериев Шапиро-Уилка. Во всех случаях гипотеза о нормальности отвергалась, в связи с чем, результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Me (25%;75%)). Оценка отклонения распределений генотипов изученного полиморфного локуса от распределения Харди-Вайнберга проводилась с использованием модифицированного критерия хи-квадрат Пирсона. Сравнительный анализ полученных данных проведен с помощью критерия Фишера. Статистическая значимость относительного шанса оценивалась исходя из 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). Различия считали значимыми при p менее 0,05.

Результаты исследования

В результате генотипирования полиморфного локуса 681G/A гена CYP2C19 выявлено три генотипа (G/G, G/A, A/A). Наибольшую распространенность в популяции имеет CYP2C19(681G/G) генотип — 105 (79,5%) человек, реже наблюдается гетерозиготный вариант CYP2C19(681G/A) — 25 (18,9%) респондентов и только 2 (1,5%) участника имели генотип A/A (см. табл. 1). Установлено, что распределение частот генотипов и аллелей полиморфного локуса 681 G/A гена CYP2C19 соответствовало распределению согласно закону Харди-Вайнберга, $p=0,8843$ и $p=0,1157$ соответственно, что свидетельствует о возможности экстраполяции полученных результатов на популяцию.

Проведен сравнительный анализ распространенности нефункционального аллеля CYP2C19*2 в популяции Забайкальского края с мировыми данными и результатами исследований других авторов России [2, 5, 6, 7, 8]. Получены статистически значимые различия относительно азиатских популяций. В китайской популяции распространенность аллеля А встречалась чаще, чем у населения Забайкальского края (ОШ=6,365, 95% ДИ 3,209; 12,625, $p < 0,001$). Распространенность нефункционального аллеля CYP2C19 в 681 положении в японской популяции также была значимо выше, чем в нашем исследовании (ОШ=2,468; 95% ДИ 1,215; 5,012, $p=0,015$).

Таблица 1. Частота генотипов и аллелей гена CYP2C19 в положении 681G/A у населения Забайкальского края

Table 1. Frequency of genotypes and alleles of the CYP2C19 gene at the 681G/A position in the population of the Trans-Baikal Territory

Генотипы и аллели/ Genotypes and Alleles	Частота распространения/ Frequency (%)
G/G	79,6
G/A	18,9
A/A	1,5
G	85,8
A	14,2

Таблица 2. Сравнительный анализ распространенность аллеля-А цитохрома P450 полиморфного локуса 681G/A в популяциях мира и различных регионах России

Table 2. Comparative analysis of the prevalence of the cytochrome P450 allele-A of the 681G/A polymorphic locus in populations around the world and in various regions of Russia

Популяция/ Population	Аллель/ Allele A (%)	Р
Коренные американцы/ Native Americans (n=1133) [8]	9,75	0,515
Латиноамериканцы / Hispanics (n=1898) [9]	10,77	0,67
Афролатиноамериканцы/ Afro-Latinos (n=82) [9]	18,29	0,563
Аргентинские евреи-ашкены/ Argentine Ashken Jews (n=163) [9]	13,64	1,000
Китайцы/ Chinese (n=267)[9]	51,3	0,001
Японцы/ Japanese (n=186)[4]	29	0,015
Российская Федерация/ Russian Federation		
Московская область, европеоидной национальности/ Moscow region, Caucasian nationality (n=1912)[10]	14,0	1,000
Воронежская область/ Voronezh region (n=580)[10]	11,4	0,67
Саха-Якутия/ Sakha-Yakutia (n=206)[11]	13,49	1,000
Европеоиды/ Caucasians		
Саха-Якутия/ Sakha-Yakutia (n=409)[11]	14,54	1,000
Якуты/ Yakuts		
Иркутская область/ Irkutsk region (n=89) [4]	11,3	0,67
Забайкальский край, собственные данные/ Trans-Baikal Territory, own data (n=132)	14,2	-

Примечание: n- число обследуемых; p- уровень значимости
Note: n — number of subjects; p — significance level

Таблица 3. Сравнительный анализ распространенности генотипа CYP2C19(681A/A) в популяциях мира и России

Table 3. Comparative analysis of the prevalence of the CYP2C19(681A/A) genotype in populations of the world and Russia

Популяция (n)	Генотип A/A (%)	Р
Афроамериканцы/ African American (n=966) [12]	3,7	0,683
Азиаты/ Asians (n=573) [12]	13,8	0,003
Европеоиды/ Caucasians (n=1356) [12]	2,1	1,00
Российская Федерация/ Russian Federation		
Московская область, европеоидная национальность/ Moscow region, Caucasian nationality (n=971) [10]	1,4	1,00
Воронежская область/ Voronezh region (n=290) [10]	1,7	1,00
Собственные данные/ Own data (n=132)	1,5	-

Примечание: χ^2 — хи квадрат Пирсона; n- число обследуемых; p- уровень значимости
Note: χ^2 — Pearson chi square, n — number of subjects; p — significance level

При сравнении собственных данных с результатами российских авторов статистически значимых различий в распространенности данного аллеля получено не было (см. табл. 2).

При анализе распространенности нефункционально-го гомозиготного генотипа цитохрома P450 установлено, что генотип CYP2C19(681A/A) чаще встречался у азиатов, чем среди населения Забайкальского края (ОШ=10,513, 95% ДИ 1,902; 58.106, p=0,003) и не отличался от других популяций мира и России (p >0,05), см. таблицу 3.

Обсуждение

Основными задачами фармакогенетики являются поиск оптимального препарата для конкретного пациента, определение необходимой и достаточной дозы оптимизация побочных эффектов путем анализа индивидуального набора генов, участвующих как в реализации механизма действия лекарств, так и в их метаболизме.

Метаболизм ИПП происходит с участием изофермента CYP2C19, и его генетический полиморфизм оказывает влияние на антисекреторную активность этих препаратов [13]. Слабые метаболизаторы характеризуются снижением процессов микросомального гидроксилирования в печени, что приводит к повышению значения площади под кривой (AUC) в 5-12 раз, в сравнении с экстенсивными метаболизаторами. Люди, гетерозиготные по вариантным аллелям, демонстрируют значения AUC в 2-4 раза выше, чем у экстенсивных метаболизаторов. Усиленная фармакокинетика приводит к улучшению фармакодинамики. При этом средние 24-часовые значения внутрижелудочного pH отражают статус метаболизатора: самый высокий pH (и эффект ИПП) у «слабых» метаболизаторов, промежуточный — у гетерозигот и самый низкий — у «экстенсивных» метаболизаторов [14]. Пациенты с генотипом CYP2C19(681G/G) определяются как быстрые метаболизаторы ингибиторов протонной помпы, а пациенты с генотипом CYP2C19(681G/A) и CYP2C19(681A/A) имеют замедленный метаболизм лекарственных препаратов [15]. В нашем исследовании около 80% респондентов имели генотип CYP2C19(681G/G), что свидетельствует о преобладании в популяции Забайкальского края «экстенсивных» метаболизаторов.

Для решения вопроса о повышении эффективности лечения пациентов с ГЭРБ необходимо понимание, является ли генотип быстрого метаболизатора цитохрома P450 2C19 фактором риска неэффективности терапии ингибиторами протонной помпы [3]. Клиническая эффективность ИПП, в частности, эрадикационной терапии при хеликобактер-ассоциированных заболеваниях и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, у «медленных» метаболизаторов более, чем в двое превышает таковой у «экстенсивных» метаболизаторов, причем эти различия касаются преимущественно омепразола и лансопразола, метаболизм которых зависит от CUPC19, и не значимы для рабепразола и пантопразола, в меньшей степени метаболизирующихся этим ферментом [13]. В метаанализе, проведенном Hitomi Ichikawa и соавт. (2016) было показано, что

эффективность терапии ИПП при ГЭРБ, включая рефлюкс-эзофагит и неэрозивную рефлюксную болезнь, составила 56,4% (95% ДИ; 53,9-58,9%, 870/1543). Показатели эффективности терапии значительно различались между генотипами: для быстрых — 52,2% (315/604); промежуточных — 56,7% (298/526) и слабых метаболизаторов — 61,3% (138/225), $p=0,047$ [15]. Аналогичные данные получены в работе, посвященной изучению эндоскопического излечения эзофагита через 8 недель после применения ИПП [16]. Эффективность терапии для слабых метаболизаторов, гетерозигот и экстенсивных метаболизаторов составила 85-100%, 68-95% и 46-77% соответственно. У пациентов, инфицированных *Helicobacter pylori*, генотип CYP2C19 дикого типа коррелирует с более низким ответом (на 20% ниже показатель излечения) на комбинированную терапию с ИПП и двумя антибактериальными препаратами [1]. Aritizumi, Ken и соавт. в 2006 г. провели исследование, посвященное изучению эффективности 10 мг рабепразола в сутки у пациентов с рефлюкс-эзофагитом в зависимости от полиморфизма CYP2C19. В исследовании приняли участие 103 пациента, которые ежедневно получали 10 мг рабепразола. Контроль лечения проводился через 4 и 8 недель с использованием эндоскопического исследования пищевода и желудка. Перед терапией проводилось изучение полиморфизма CYP2C19. Через 4 недели после лечения скорость заживления слизистой оболочки пищевода у экстенсивных, промежуточных и слабых метаболизаторов составила 83,3% (15/18), 77,3% (17/22) и 88,9 (8/9) соответственно. Через 8 недель показатели заживления слизистой оболочки составили 86,1% (31/36), 92,0% (46/50) и 82,4 (14/17) соответственно. Не выявлено различий в заживлении слизистой оболочки при рефлюкс-эзофагите среди трех генотипов ни через 4, ни через 8 недель. Авторами сделан вывод, что эффективность рабепразола в меньшей степени зависит от полиморфизма цитохрома P450 [17]. Учитывая преобладание «экстенсивных» метаболизаторов среди жителей Забайкальского края, для повышения эффективности терапии кислотозависимых заболеваний, вероятно, следует отдавать предпочтение рабепразолу.

ГЭРБ является хроническим рецидивирующим заболеванием, поэтому важным является прогнозирование развития обострения патологического процесса после прекращения курса терапии. В японской популяции установлено, что рецидив симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у экстенсивных метаболизаторов CYP2C19 выше (38,5%), чем у гетерозиготных экстенсивных (10,9%) или слабых (5,6%) метаболизаторов [1, 18]. Учитывая низкую распространенность гетерозиготных (18,9%) и слабых гомозиготных генотипов (1,5%) среди лиц, проживающих в Забайкальском крае, возможно предположить частое развитие рецидивов у пациентов с ГЭРБ.

Клиническое применение фармакогенетики необходимо проводить в тех случаях, когда генотип предсказывает побочные эффекты и/или отсутствие ответа у пациентов; генотипирование предполагает явные преимущества перед фенотипированием; у препарата имеется узкое «терапевтическое окно»; доступен

эквивалентный альтернативный препарат; возможно развитие серьезных побочных эффектов или последствия отсутствия ответа; имеется вероятность отрицательного эффекта/отсутствия ответа с «заметной» частотой; накоплены проспективные исследования, демонстрирующие преимущества генотипирования [1]. Практическое значение генотипирования для каждого пятого китайца или пациентов с вариантными аллелями CYP2C19 состоит в том, что стандартные дозы ИПП могут быть чрезмерными. В европейских популяциях имеет место низкая распространенность полиморфизмов CYP2C19, что делает генотипирование клинически мало значимым для лечения рефлюкс-эзофагита и язвенной болезни [12]. В результате проведенного нами сравнительного анализа распространенности генотипов CYP2C19(G681A) получены аналогичные данные. Выявлено, что в европеоидных популяциях, в том числе в России и Забайкальском крае имеется низкая вариабельность изученных полиморфизмов с преобладанием быстрых метаболизаторов. Данный факт делает генетическое типирование данного локуса мало значимым в лечении рефлюкс-эзофагита и диктует необходимость в лечении КЗЗ у жителей Забайкальского края чаще использовать метаболически нейтральных ИПП.

Заключение

Частота аллеля А полиморфного локуса 681G/A CYP2C19 в популяции Забайкальского края составила 14,2% и оказалась сопоставимой с европеоидами, но встречалась, реже чем у китайцев и в японской популяции ($p < 0,001$ и $p = 0,015$ соответственно). Распространенность генотипа CYP2C19(681A/A) составила 1,5%, что соответствовало мировым данным среди европеоидных популяций и встречалось реже, чем у азиатов ($p = 0,003$). Учитывая высокую распространенность «экстенсивных» метаболизаторов на территории Забайкальского края с низкой вариабельностью генетического полиморфизма CYP2C19(G681A) целесообразным является использование препаратов в меньшей степени метаболизирующихся через данный цитохром без предварительного проведения генетического исследования.

Вклад авторов:

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

Жилина А.А. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4405-2975>): разработка концепции и дизайна, набор материала, статистическая обработка данных, написание статьи, автор согласен нести ответственность за все этапы работы

Ларева Н.В. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9498-9216>): разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, автор согласен нести ответственность за все этапы работы

Лузина Е.В. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8282-3056>): проверка критически важного интеллектуального содержания, автор согласен нести ответственность за все этапы работы

Цвингер С.М. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2082-9839>): проверка критически важного интеллектуального содержания, автор согласен нести ответственность за все этапы работы

Морозова Е.И. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2481-5189>): подборка литературы, автор согласен нести ответственность за все этапы 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

Zhilina A.A. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4405-2975>): development of the concept and design, a set of materials, statistical data processing, writing an article, the author agrees to be responsible for all stages of the work

Lareva N.V. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9498-9216>): development of the concept and design, verification of critical intellectual content, the author agrees to be responsible for all stages of the work

Luzina E.V. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8282-3056>): verification of critical intellectual content, the author agrees to be responsible for all stages of the work

Zwinger S.M. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2082-9839>): verification of critical intellectual content, the author agrees to be responsible for all stages of the work

Morozova E.I. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2481-5189>): a selection of literature, the author agrees to be responsible for all stages of the work

Список литературы / References:

- Camilleri M. The role of pharmacogenetics in nonmalignant gastrointestinal diseases. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012; (9):173–184. doi: 10.1038 / nrgastro.2012.2
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020; 30(4): 70–97. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
- Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020; 30(4): 70–97. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97. [In Russian].
- Petrović J, Pešić V, Lauschke VM. Frequencies of clinically important CYP2C19 and CYP2D6 alleles are graded across Europe. *European journal of human genetics*. 2020 Jan; 28(1): 88–94. doi: 10.1038/s41431-019-0480-8.
- Баирова Т.А., Чурбанова С.А., Колесников С.И., и др. Распространенность полиморфного локуса 681G>A ГЕНА CYP2C19 в русской популяции. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2014; (6): 105–107.
- Bairova T.A., Churbanova S.A., Kovesnikov S.I., et al. Prevalence of polymorphous locus 681G>A OF CYP2C19 gene in Russian population. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2014;(6):105–107. [In Russian].
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017; 27(4): 75–95. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95
- Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017; 27(4):75–95. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95. [In Russian].
- Работягова Ю.С., Кляритская И.Л. Исследование генетического полиморфизма цитохрома P450 2C19 и его влияние на исход терапии у пациентов с ГЭРБ в Крымской популяции. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета*. 2017; 1(9): 96–101.
- Rabotyagova Yu.S., Klyaritskaya I.L. Investigation of cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism and its effect on the therapy outcome in patients with GERD in the Crimean population. *Herald of the Northwestern State Medical University* named after I.I. Mechnikov. 2017; 1(9): 96–101. [In Russian].
- Lang T.A., Altman D.G. Statistical analyses and methods in the published literature: The SAMPL guidelines. *Medical Writing*. 2016; 25(3): 31–36. doi: 10.18243/eon/2016.9.7.4.
- Naranjo M.G., Rodrigues-Soares F., Peñas-Lledó E.M., et al. Interethnic Variability in CYP2D6, CYP2C9, and CYP2C19 Genes and Predicted Drug Metabolism Phenotypes Among 6060 Ibero- and Native Americans: RIBEF-CEIBA Consortium Report on Population Pharmacogenomics. *OMICS*. 2018; 22(9): 575–588/ doi: org/10.1089/omi.2018.0114
- Tang X.F., He C., Yuan J.Q., et al. Impact of cytochrome P450 2C19 polymorphisms on outcome of cardiovascular events in clopidogrel-treated Chinese patients after percutaneous coronary intervention. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2011; 39(7): 617–20.
- Denisenko N., Sychev D., Sizova Z., et al. The Frequency of Cyp2c19 Genetic Polymorphisms In Russian Patients With Peptic Ulcer Treated With Proton Pump Inhibitors. *Pharmgenomics Pers Med*. 2015; 8(8): 111–114. DOI: 10.2147/PGPM.S78986
- Fedorinov D.S., Mirzaev K.B., Ivashchenko D.V., et al. Pharmacogenetic testing by polymorphic markers 681G>A and 636G>A CYP2C19 gene in patients with acute coronary syndrome and gastric ulcer in the Republic of Sakha (Yakutia). *Drug Metab Pers Ther*. 2018; 33(2): 91–98. doi: 10.1515/dmpt-2018-0004. PMID: 29738309.
- Xie H.G., Kim R.B., Wood A.JJ., et al. Molecular basis of ethnic differences in drug disposition and response. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*. 2001; (41): 815–50
- Леонова М.В. Общие вопросы фармакогенетики и их значение в клинической практике. *Терапия*. 2017; 7(17): 94–101.
- Leonova M.V. General aspects of pharmacogenetics and their importance in clinical practice. *Therapy*. 2017; 7(17): 94–101.
- Очилов А.К., Мусаева Д.М. Особенности гена CYP2C19 для индивидуализации фармакотерапии. *Новый день в медицине*. 2020; 1(29): 65–68
- Ochilov A.K., Musaeva D.M. Features of CYP2C19 gene for individualized pharmacotherapy. *Novyj den v medicine*. 2020; 1(29): 65–68
- Saitoh T., Otsuka H., Kawasaki T., et al. Influences of CYP2C19 polymorphism on recurrence of reflux esophagitis during proton pump inhibitor maintenance therapy. *Hepatogastroenterology*. 2009; 56(91-92): 703–6. PMID: 19621685.
- Ichikawa H., Sugimoto M., Sugimoto K., et al. Rapid metabolizer genotype of CYP2C19 is a risk factor of being refractory to proton pump inhibitor therapy for reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016; 31(4): 716–26. doi: 10.1111/jgh.13233. PMID: 26580676.
- Ken A., Shuichi O., Tomoyuki K., Yoshifumi I., et al. Therapeutic effects of 10 mg/day rabeprazole administration on reflux esophagitis was not influenced by the CYP2C19 polymorphism. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2006; 9(21): 1428–34.
- Klotz U., Schwab M., Treiber G. CYP2C19 polymorphism and proton pump inhibitors. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2004; 95(1): 2–8. doi: 10.1111/j.1600-0773.2004.pto950102.x. PMID: 15245569.

Е.С. Мазур*, В.В. Мазур, Н.Д. Баженов, Ю.А. Орлов

ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, кафедра госпитальной терапии и профессиональных болезней, Тверь, Россия

ПРЕДИКТОРЫ РАСТВОРЕНИЯ ТРОМБОВ В УШКЕ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У БОЛЬНЫХ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

E.S. Mazur*, V.V. Mazur, N.D. Bazhenov, Yu.A. Orlov

Tver State Medical University, Tver, Russia

Predictors of Thrombus Dissolution in the Left Atrial Appendage in Patients with Persistent Nonvalvular Atrial Fibrillation

Резюме

Цель работы — выявить факторы, влияющие на вероятность растворения тромба в ушке левого предсердия у больных персистирующей неклапанной фибрилляцией предсердий. **Материал и методы.** Повторное чреспищеводное эхокардиографическое исследование выполнено 88 больным персистирующей неклапанной фибрилляцией предсердий, у которых при первом исследовании был выявлен тромб в ушке левого предсердия. **Результаты.** При повторном исследовании, которое выполнялось в среднем через 30,0 (22,0; 40,0) дня после первого, растворение тромба в ушке левого предсердия было констатировано у 60 (68,2%) из 88 включенных в исследование пациентов. Анализ многофакторной логистической регрессии показал, что шансы растворения выявленного в ушке левого предсердия тромба возрастают в 5,789 (1,907–17,568) раза при размере тромба не более 25 мм, в 5,318 (1,325–21,353) раза при скорости кровотока в ушке левого предсердия не менее 20 см/с и в 3,687 (1,229–11,059) раза в случае использования прямых оральных антикоагулянтов, а не варфарина. При сочетании двух и более из указанных факторов вероятность растворения тромба достигает 89,6%. **Заключение.** Вероятность растворения тромба в ушке левого предсердия у больных персистирующей неклапанной фибрилляцией предсердий возрастает при небольшом размере тромба, высокой скорости изгнания крови из ушка левого предсердия и использовании прямых оральных антикоагулянтов.

Ключевые слова: персистирующая фибрилляция предсердий, чреспищеводная эхокардиография, тромбоз ушка левого предсердия, пероральные антикоагулянты

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

Благодарности

Авторы благодарны руководителю лаборатории доказательной медицины и биостатистики ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, к.м.н. А.А. Родионову за помощь в статистической обработке результатов исследования.

Статья получена 15.08.2021 г.

Принята к публикации 17.11.2021 г.

Для цитирования: Мазур Е.С., Мазур В.В., Баженов Н.Д. и др. ПРЕДИКТОРЫ РАСТВОРЕНИЯ ТРОМБОВ В УШКЕ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У БОЛЬНЫХ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(2): 129-135.

DOI: 10.20514/2226-6704-2021-12-2-129-135

Abstract

The aim of this study is to identify factors influencing the likelihood of the thrombus dissolution in the left atrial appendage in patients with persistent nonvalvular atrial fibrillation. **Material and methods.** A repeated transesophageal echocardiography was performed in 88 patients with persistent

*Контакты: Евгений Станиславович Мазур, e-mail: mazur-tver@mail.ru

*Contacts: Evgeniy S. Mazur, e-mail: mazur-tver@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8879-3791>

nonvalvular atrial fibrillation and with the left atrial appendage thrombus at the first transesophageal echocardiography. **Results.** The second transesophageal echocardiography was performed on average 30.0 (22.0; 40.0) days after the first one, the thrombus dissolution in the left atrial appendage was revealed in 60 (68.2%) patients. The multivariate logistic regression analysis showed that the chances of the thrombus dissolution increased by 5.789 (1.907–17.568) times with the thrombus size not more 25 mm, by 5.318 (1.325–21.353) times with the left atrial appendage emptying flow velocity not less 20 cm/s and 3.687 (1.229–11.059) times when prescribing the direct oral anticoagulants, and not warfarin. Combination of two or more factors give the probability of the thrombus dissolution of more than 89.6%. **Conclusion.** The probability of the thrombus dissolution in left atrial appendage in patients with persistent nonvalvular atrial fibrillation increases with a small thrombus size, a high the left atrial appendage emptying flow velocity, and if direct oral anticoagulants were prescribed.

Key words: *persistent atrial fibrillation, transesophageal echocardiography, left atrial appendage thrombosis, oral anticoagulants*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Acknowledgments

The authors thank the head of the laboratory of evidence-based medicine and biostatistics of the Tver State Medical University, Ph.D. A.A. Rodionov for his help in the statistical processing of the research results

Article received on 05.08.2021

Accepted for publication on 17.11.2021

For citation: Mazur E.S., Mazur V.V., Bazhenov N.D., et al. Predictors of Thrombus Dissolution in the Left Atrial Appendage in Patients with Persistent Nonvalvular Atrial Fibrillation. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(2): 129-135. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-12-2-129-135

АКТ — антикоагулянтная терапия, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ТСА — прогностическая шкала Тромб–Скорость–Антикоагулянт, ФП — фибрилляция предсердий, УЛП — ушко левого предсердия, ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография

Введение

Согласно действующим рекомендациям [1, 2], в случае выявления при чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) тромба в ушке левого предсердия (УЛП) у больного с персистирующей фибрилляцией предсердий (ФП) следует отложить планируемую кардиоверсию как минимум на 3 недели, в течение которых пациент должен получать адекватную антикоагулянтную терапию (АКТ, класс рекомендаций I). Перед кардиоверсией следует рассмотреть вопрос о проведении повторной ЧПЭхоКГ для подтверждения растворения тромба (класс рекомендаций IIa). При рассмотрении этого вопроса можно опереться только на оценку вероятности растворения тромба к моменту проведения кардиоверсии. Высокая вероятность растворения тромба может служить основанием для проведения кардиоверсии без повторной ЧПЭхоКГ, низкая — указывает на необходимость такого исследования.

Представленные в литературе данные о частоте растворения тромбов в УЛП к моменту проведения повторной ЧПЭхоКГ немногочисленны и достаточно противоречивы. Так, по данным исследования X-TRA и регистра CLOT-AF [3], через 6–8 недель приема ривароксабана полное растворение тромба отмечается в 41,5 % случаев, а через 3–12 недель лечения антагонистами витамина К — в 62,5 % случаев. Однако в исследовании A. Hussain et al. [4] растворение тромба при повторной ЧПЭхоКГ, выполненной в среднем через 67 дней после первого исследования, было констатировано у 77 % больных, получавших прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), и у 74 % больных, получавших варфарин. А в работе Saeed M. et al. [5] через 4 недели приема варфарина растворение тромба в УЛП было

констатировано в 90 % случаев. Обсуждая эффективность АКТ у больных ФП, участники дельфийской панельной дискуссии пришли к выводу, что информации для принятия детальных рекомендаций по ведению больных с выявленным предсердным тромбозом пока недостаточно [6]. Учитывая вышесказанное, мы сочли целесообразным проанализировать и представить собственные данные о частоте растворения тромбов в УЛП к моменту проведения повторной ЧПЭхоКГ у больных персистирующей ФП.

Цель работы — выявить факторы, влияющие на вероятность растворения тромба в УЛП у больных персистирующей неклапанной ФП.

Материал и методы

Материалом для одноцентрового, ретроспективного, когортного исследования послужил регистр ЧПЭхоКГ, выполненных перед планируемой кардиоверсией больным персистирующей ФП в 2011–2021 гг одним из авторов настоящей статьи. Исследования выполнялись на аппаратах Vivid E9 и Vivid S70 (GE, США) чреспищеводным матричным мультиплановым фазированным датчиком (2D/3D/4D) 6VT-D. Сканирование УЛП осуществлялось из средненищеводного доступа в сечениях от 0 до 180° с пошаговым интервалом 10–30°. Тромбы в УЛП определялись как дискретные эхопозитивные массы, отличные по плотности от эндокарда и гребенчатых мышц [7]. Внесение информации в регистр началось после выполнения оператором 50 чреспищеводных исследований, результаты которых формально можно было бы считать недостоверными.

На момент анализа регистр содержал информацию о 963 пациентах с персистирующей ФП, у 149 (15,5%) из которых при первой ЧПЭхоКГ, выполненной перед планируемой кардиоверсией, был выявлен тромб в УЛП. В исследование были включены 88 пациентов, у которых после выявления тромба была выполнена как минимум одна повторная ЧПЭхоКГ.

На момент выявления тромба все пациенты, в соответствии с рекомендациями по подготовке больных персистирующей ФП к плановой кардиоверсии, получали АКТ [1, 2], однако лишь у 44 (50,0%) из них ее продолжительность превышала 3 недели. После выявления тромба в УЛП 39 (44,3%) пациентов начали или продолжили прием варфарина в дозах, обеспечивающих поддержание МНО на уровне 2–3 единиц, 21 (23,9%) — ривароксабана по 20 мг 1 раз в сутки, 14 (15,9%) — апиксабана по 5 мг 2 раза в сутки и 14 (15,9%) — дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки. Повторная ЧПЭхоКГ выполнялась в среднем через 30,0 (22,0; 40,0) дней после первого исследования. Следует отметить, что у всех получавших варфарин пациентов, МНО перед проведением как первой, так и повторной ЧПЭхоКГ находилось в целевом диапазоне, однако общее время поддержания оптимальной антикоагуляции было неизвестно.

Статистический анализ проводился с помощью программы IBM SPSS Statistics 22. При межгрупповых сравнениях средних использовался критерий Манна-Уитни. Средние представлялись в виде медианы и межквартильного интервала — $Me (P_{25}; P_{75})$. При сравнении выборочных долей использовался критерий χ^2 с поправкой Йейтса. Для выявления факторов, влияющих на вероятность растворения тромбов, использовался множественный анализ логистической регрессии. Для определения отрезных точек и оценки прогностического значения указанных факторов выполнялся ROC-анализ. В качестве отрезной точки принималось значение, при котором сумма чувствительности и специфичности критерия была максимальной. Результаты признавались статистически значимыми при вероятности альфа-ошибки менее 5% ($p < 0,05$).

Результаты

Из 88 больных персистирующей неклапанной ФП с выявленным при первом чреспищеводном исследовании тромбом в УЛП у 60 (68,2%) пациентов при повторном исследовании было констатировано его растворение. Группы больных, растворивших и не растворивших тромб в УЛП, были сопоставимы по возрасту, половому составу, спектру сопутствующих заболеваний и клинической оценке риска инсульта. Не было выявлено межгрупповых различий по средней продолжительности пароксизма, доле лиц с трепетанием предсердий и срокам проведения повторного исследования (табл. 1). Однако у больных, растворивших тромб, его исходный размер был в среднем меньше, а скорость кровотока в УЛП — больше, чем у больных с нерастворенным тромбом. Кроме того,

большинство больных, растворивших тромб, получали ПОАК, а большинство больных с нерастворенным тромбом — варфарин. Таким образом, размер тромба, скорость кровотока и особенности АКТ могут рассматриваться как потенциальные предикторы растворения тромба к моменту повторного эхокардиографического исследования.

Все три переменные были включены в анализ множественной логистической регрессии, причем длина тромба и скорость кровотока в УЛП были представлены как в числовом выражении, так и в бинарной форме. Точками разделения больных с растворенным и нерастворенным тромбом, по данным ROC-анализа, служит длина тромба 26 мм и скорость кровотока 20 см/с. Представленные в таблице 2 данные свидетельствуют, что увеличение размера тромба на 1 мм ассоциируется со снижением шансов его растворения в 1,098 раза, а увеличение скорости изгнания крови из УЛП на 1 см/с сопровождается возрастанием шансов растворения тромба в 1,084 раза. Небольшой размер тромба (не более 25 мм) повышает шансы его растворения в 5,789 раза, а скорость изгнания крови из УЛП свыше 20 см/с — в 5,318 раза. Независимо от указанных факторов, использование ПОАК, а не варфарина, увеличивает шансы растворения тромба в 3,687 раза.

Следует отметить, что небольшой размер тромба, высокая скорость кровотока в УЛП и применение ПОАК примерно одинаково влияют на шансы растворения тромба в УЛП, что позволяет оценить наличие у пациента любого из этих факторов 1 баллом. В таком случае минимальная сумма баллов, которую может получить пациент по шкале ТСА (Тромб ≤ 25 мм, Скорость ≥ 20 см/с, Антикоагулянт = ПОАК) будет равна 0, а максимальная — 3.

Как следует из данных, представленных на рисунке 1, увеличение суммы баллов по шкале ТСА сопровождается возрастанием числа случаев растворения тромба, причем при сумме баллов 2 и более растворение тромба отмечается у подавляющего большинства пациентов. При этом площадь под характеристической кривой оценки по шкале ТСА превышает площадь под характеристическими кривыми всех входящих в эту шкалу предикторов, хотя эти различия и не достигают уровня статистической значимости (рис. 2).

Представленные в таблице 3 данные свидетельствуют, что 1 балл по шкале ТСА статистически значимо не сказывается на шансах растворения тромба по сравнению с нулевой оценкой по этой шкале. Однако при 2 баллах шансы лизиса тромба возрастают в 18 раз, а при 3 баллах — в 57 раз.

Чувствительность критерия ТСА ≥ 2 в отношении растворения тромба в УЛП составляет 71,7%, специфичность — 82,1%, прогностическое значение положительного и отрицательного результата — 89,6 и 57,5%. Таким образом, вероятность растворения тромба в УЛП через 4–5 недель АКТ приближается к 90 %, если выполняются как минимум 2 из следующих 3 условий: размер тромба не более 25 мм, скорость кровотока в УЛП не ниже 20 см/с, пациент принимает ПОАК.

Таблица 1. Характеристика больных персистирующей неклапанной ФП
Table 1. Characteristics of patients with persistent nonvalvular AF

Показатель/ Indicator	Все больные/ Total n = 88	Растворили тромб в УЛП/ LAA thrombus dissolved n = 60	Не растворили тромб в УЛП/ LAA thrombus not dissolved n = 28	p
Возраст, лет / Age, years	62,5 (56,0; 67,0)	63,0 (56,5; 67,0)	61,0 (54,0; 65,5)	0,284
Мужчин / Men	48 (54,5)	36 (60,0)	12 (42,9)	0,203
Идиопатическая ФП / Idiopathic AF	15 (17,0)	12 (20,0)	3 (10,7)	0,439
Артериальная гипертензия / Hypertension	63 (71,6)	41 (68,3)	22 (78,6)	0,461
Ишемическая болезнь сердца / Coronary heart disease	12 (13,6)	9 (15,0)	3 (10,7)	0,832
Инфаркт миокарда в анамнезе / Myocardial infarction history	8 (9,1)	5 (8,3)	3 (10,7)	0,972
ДКМП/ DCMР	6 (6,8)	3 (5,0)	3 (10,7)	0,592
Сердечная недостаточность / Heart failure	25 (28,4)	20 (33,3)	5 (17,9)	0,213
Сахарный диабет / Diabetes	20 (22,7)	11 (18,3)	9 (32,1)	0,244
Инсульт в анамнезе / Stroke history	6 (6,8)	5 (8,3)	1 (3,6)	0,711
CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы/scores	2,00 (1,00; 3,00)	2,00 (1,00; 3,00)	2,00 (2,00; 3,00)	0,619
Высокий риск инсульта / High stroke risk	53 (60,2)	36 (60,0)	17 (60,7)	0,865
АКТ более 3 недель / ACT more than three weeks	44 (50,0)	29 (48,3)	15 (53,6)	0,819
Трепетание предсердий / Atrial flutter	11 (12,5)	8 (13,3)	3 (10,7)	1,000
Пароксизм, дней / Paroxysm, days	53,0 (30,0; 90,0)	49,5 (30,5; 72,5)	53,0 (27,5; 90,5)	0,542
Длина тромба, мм / Thrombus length, mm	18,8 (13,0; 27,0)	16,2 (12,0; 22,4)	27,0 (19,4; 29,0)	0,001
Кровоток в УЛП, см/с / LAA emptying flow velocity, cm / s	15,5 (10,0; 20,0)	18,5 (11,0; 22,0)	12,5 (4,00; 18,0)	0,001
Площадь УЛП, см ² / LAA area, cm ²	4,75 (4,22; 6,02)	4,70 (4,10; 5,88)	5,21 (4,40; 6,20)	0,233
Терапия варфарином / Warfarin therapy	39 (44,3)	21 (35,0)	18 (64,3)	0,020
Терапия ривароксабаном / Rivaroxaban therapy	21 (23,9)	18 (30,0)	3 (10,7)	0,088
Терапия апиксабаном / Apixaban therapy	14 (15,9)	10 (16,7)	4 (14,3)	0,978
Терапия дабигатраном / Dabigatran therapy	14 (15,9)	11 (18,3)	3 (10,7)	0,551
Время лечения, дней / Treatment time, days	30,0 (22,0; 40,0)	30,0 (22,0; 41,0)	31,5 (23,5; 35,5)	0,733

Примечание: Данные представлены как медиана и межквартильный интервал — Me (P₂₅; P₇₅) или как абсолютное и относительное число — n (%)
АКТ — антикоагулянтная терапия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, УЛП — ушко левого предсердия, ФП — фибрилляция предсердий, CHA₂DS₂-VASc — клиническая шкала оценки риска инсульта
Note: Data are presented as median (25th; 75th percentiles) or as absolute and relative numbers — n (%)
АКТ — anticoagulant therapy, DCMР — dilated cardiomyopathy, DOAC — direct oral anticoagulants, LAA — left atrial appendage, AF — atrial fibrillation, CHA₂DS₂-VASc — clinical stroke risk assessment scale

Таблица 2. Факторы, влияющие на шансы растворения тромба в ушке левого предсердия
Table 2. Some factors influence on the chances of a LAA thrombus dissolution

Фактор / Factor	ОШ / OR	95% ДИ / 95% CI	p
Тромб, мм / Thrombus, mm	0,911	0,855–0,972	0,005
Кровоток, см/с / Flow velocity, cm/s	1,084	1,011–1,162	0,024
Тромб ≤25 мм / Thrombus ≤25 mm	5,789	1,907–17,568	0,002
Кровоток ≥20 см/с / Flow velocity ≥20 cm/s	5,318	1,325–21,353	0,018
Прием ПОАК / Receiving DOAC	3,687	1,229–11,059	0,020

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты
Note: CI — confidence interval, OR — odds ratio, DOAC — direct oral anticoagulants

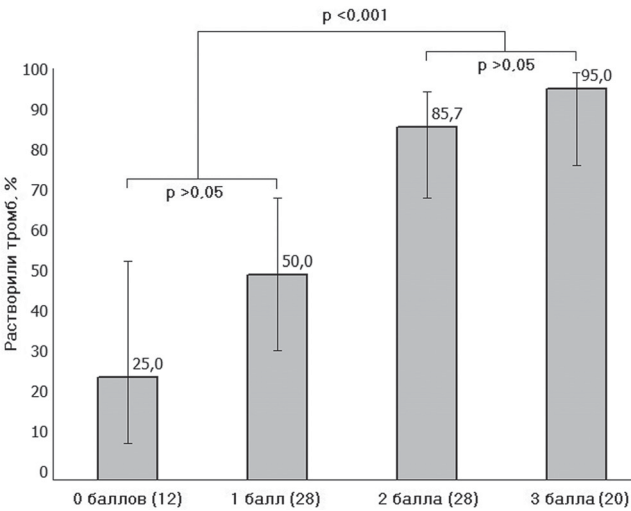


Рисунок 1. Частота растворения тромба в ушке левого предсердия у больных с различной суммой баллов по шкале ТСА (Тромб, Скорость, Антикоагулянт). В скобках указано число больных с соответствующей оценкой по этой шкале

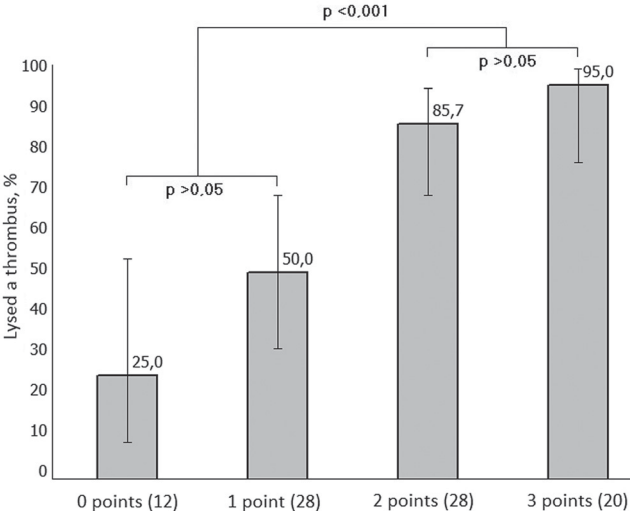


Figure 1. Frequency of the left atrial appendage thrombus dissolution in patients with different sum of points on the TVA scale (Thrombus, Velocity, Anticoagulant). The number of patients with different sum of points is indicated in parentheses.

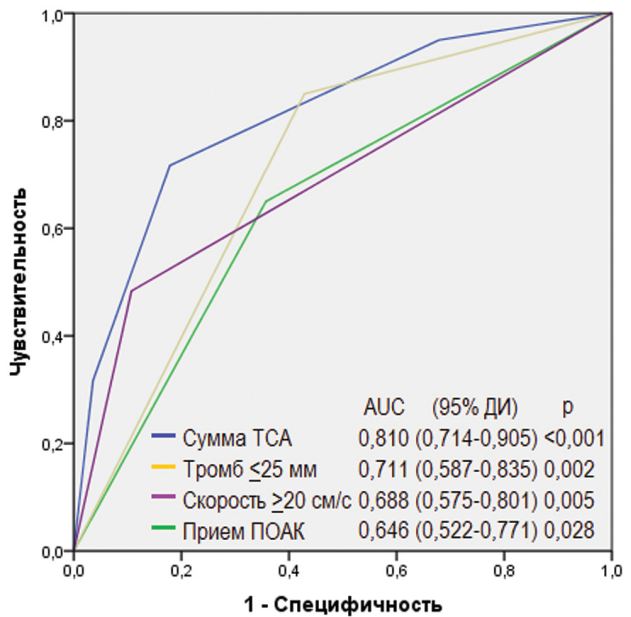


Рисунок 2. ROC-кривые суммы баллов по шкале ТСА и входящих в нее предикторов. ТСА — Тромб, Скорость, Антикоагулянт, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ДИ — доверительный интервал, AUC — площадь под ROC-кривой

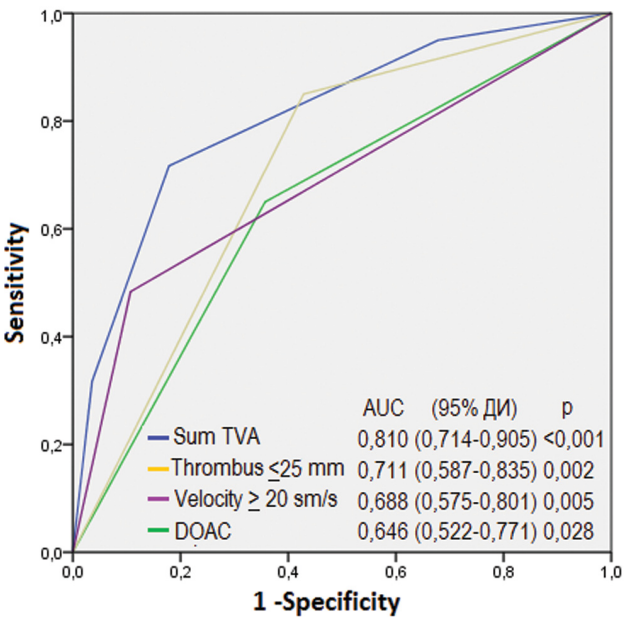


Figure 2. Characteristic curves of the sum of points on the TVA scale and each predictor. TVA — Thrombus, Velocity, Anticoagulant, DOAC — direct oral anticoagulants, AUC — area under the characteristic curve

Таблица 3. Изменение шансов растворения тромба в зависимости от оценки по шкале ТСА
Table 3. Changes in the chances of a thrombus dissolution depending on the TCA score

Оценка по шкале ТСА / TCA score	ОШ / OR	95% ДИ / 95% CI	P
1 балл / 1 point	3,000	0,668–13,472	0,152
2 балла / 2 points	18,000	3,349–96,734	0,001
3 балла / 3 points	57,000	5,181–627,138	0,001

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов
Note: CI — confidence interval, OR — odds ratio

Обсуждение

В настоящем исследовании было выявлено три фактора, влияющих на вероятность растворения тромба в УЛП у больных персистирующей ФП — размер тромба, скорость кровотока в УЛП и характер антикоагулянтной терапии (варфарин или ПОАК). Из 63 тромбов, длина которых не превышала 25 мм, к моменту проведения повторной ЧПЭхоКГ растворился 51 (81,0%), а из 25 более крупных тромбов — только 16 (36,0; $p < 0,001$). Таким образом, небольшой размер тромба повышает шансы его растворения в 5,789 (1,907–17,568) раза.

Нам не удалось найти опубликованных данных о влиянии размеров предсердного тромба на вероятность его растворения, однако в отношении тромбов левого желудочка такие данные имеются. Так, в исследовании B. Lattuca et al. [8] было показано, что увеличение площади левожелудочкового тромба снижает вероятность его растворения (ОШ 0,66; 95% ДИ 0,45–0,96; $p=0,031$). J.K. Oh et al. [9] через месяц после начала антикоагулянтной терапии констатировали растворение апикального тромба левого желудочка у 23 (29,9%) из 77 обследованных пациентов. При этом исходный размер растворившихся тромбов был меньше, чем сохранившихся: $10,7 \pm 4,2$ против $12,1 \pm 5,5$ мм, $p=0,046$. По данным анализа логистической регрессии, увеличение размера апикального тромба на 1 мм снижает шансы его растворения в 1,06 (0,99–1,14) раза, то есть на 6,2% ($p=0,053$). По данным настоящего исследования, увеличение размера тромба в УЛП на 1 мм снижает шансы его растворения в 1,098 (1,029–1,170) раза, то есть на 2,9–17,0% ($p=0,005$). Таким образом, полученные в настоящем исследовании данные о влиянии размеров тромба УЛП на вероятность его растворения полностью согласуются с представленными в литературе данными о вероятности растворения левожелудочковых тромбов.

Влияние скорости кровотока в УЛП на вероятность образования в нем тромба и риск развития тромбоэмболических осложнений впервые было продемонстрировано в исследовании SPAF-III [10] и позже подтверждено в целом ряде других исследований [11–14]. При этом критическим для образования тромба считается снижение скорости кровотока в УЛП до 20 см/с и менее [10, 15, 16]. По нашим данным, при такой скорости изгнания крови из УЛП шансы растворения тромба снижаются в 5,318 (1,325–21,353) раза ($p=0,018$). Из 32 больных со скоростью кровотока в УЛП не менее 20 см/с растворение тромба было констатировано у 29 (90,6%) пациентов, а из 56 больных с более низкой скоростью кровотока в УЛП — у 31 (55,4%, $p=0,002$). Совпадение критической скорости кровотока в УЛП, предопределяющей образования и растворение тромба, не является случайным, поскольку эти процессы идут одновременно, и «судьба» тромба зависит от преобладания одного из них.

Таким образом, выявленная в настоящем исследовании зависимость вероятности растворения тромба от его размера и скорости кровотока в УЛП

подтверждается данными литературы, чего нельзя сказать о третьем из выявленных предикторов успешного растворения тромба — использовании ПОАК. В настоящее время в литературе не представлено доказательств преимущества ПОАК перед варфарином в отношении эффективности растворения тромбов в УЛП. В единственном рандомизированном исследовании, посвященном этому вопросу (X-TRA), было показано, что ривароксабан может использоваться для растворения предсердных тромбов, но не превосходит по своей эффективности варфарин [3]. В ряде нерандомизированных исследований также не было выявлено различий между ПОАК и антагонистами витамина К по эффективности растворения тромбов УЛП [4, 5, 17]. В настоящем исследовании растворение тромба при повторной ЧПЭхоКГ было констатировано у 21 (53,8%) из 39 больных, получавших варфарин, и у 39 (79,6%) из 49 больных, получавших ПОАК ($p=0,020$). Учитывая нерандомизированный характер исследования, относительно небольшое число вошедших в него больных и отсутствие данных о времени нахождения в целевом диапазоне МНО получавших варфарин пациентов, необходимы дополнительные доказательства большей эффективности ПОАК в отношении растворения тромбов УЛП.

Любой из выявленных в настоящем исследовании предикторов позволяет прогнозировать вероятность растворения тромба к моменту проведения повторной ЧПЭхоКГ. Однако наибольшей прогностической ценностью обладает сочетание указанных предикторов. При наличии у пациента не менее 2 из них вероятность растворения тромба достигает 89,6%, что позволяет следовать клиническим рекомендациям [1, 2] и отказаться от проведения контрольной ЧПЭхоКГ перед кардиоверсией.

Заключение

У больных персистирующей неклапанной ФП шансы растворения выявленного в УЛП тромба на фоне АКТ возрастает в 5,789 (1,907–17,568) раза при размере тромба не более 25 мм, в 5,318 (1,325–21,353) раза при скорости кровотока в УЛП не менее 20 см/с и в 3,687 (1,229–11,059) раза в случае использования ПОАК, а не варфарина. При сочетании двух и более из указанных факторов вероятность растворения тромба к моменту проведения повторной ЧПЭхоКГ достигает 89,6%.

Вклад авторов:

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

Мазур Е.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8879-3791>):

разработка концепции и дизайна, сбор, анализ и интерпретации данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации, ответственный за все аспекты работы

Мазур В.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4818-434X>):

интерпретация результатов, проверка критически важного ин-

теллектуального содержания, внесение в рукопись существенной правки

Баженов Н.Д. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0511-7366>):
получение и анализ результатов

Орлов Ю.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9114-0436>):
получение результатов, написание 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

Mazur E.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8879-3791>):
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

Mazur V.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4818-434X>):
analysis and interpretation of data, preparation of a manuscript, responsible for all aspects of the work

Bazhenov N.D. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0511-7366>):
data collection, analysis and interpretation, responsible for all aspects of the work

Orlov Yu.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9114-0436>):
data collection, preparation of a manuscript, responsible for all aspects of the work

Список литературы / References:

1. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021; 26(7): 4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594.
Arakelyan M.G., Bockeria L.A., Vasilieva E.Yu., et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. Russian Journal of Cardiology. 2021; 26(7): 4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594 [In Russian].
2. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2020; 00: 1–125. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
3. Lip G.Y.H., Hammerstingl C, Marin F. et al. Left atrial thrombus resolution in atrial fibrillation or flutter: Results of a prospective study with rivaroxaban (X-TRA) and a retrospective observational registry providing baseline data (CLOT-AF). American Heart Journal. 2016; 178: 126–34. doi:10.1016/j.ahj.2016.05.007.
4. Hussain A., Katz W.E., Genuardi M.V., et al. Non-vitamin K oral anticoagulants versus warfarin for left atrial appendage thrombus resolution in nonvalvular atrial fibrillation or flutter. Pacing Clin Electrophysiol. 2019; 42(9): 1183–1190. doi: 10.1111/pace.13765.
5. Saeed M., Rahman A., Afzal A., et al. Role of transesophageal echocardiography guided cardioversion in patients with atrial fibrillation, previous left atrial thrombus and effective anticoagulation. Int J Cardiol. 2006; 113(3): 401–405. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.03.036.
6. Mumoli N., Amellone C., Antonelli G., et al. Clinical discussions in antithrombotic therapy management in patients with atrial fibrillation: a delphi consensus panel. CJC Open. 2020; 2: 641–651. doi:10.1016/j.cjco.2020.07.016.
7. Hahn R.T., Abraham T., Adams M.S., et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transesophageal Echocardiographic Examination: Recommendations from the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. J Am Soc Echocardiogr. 2013; 26: 921–64. doi: 10.1016/j.echo.2013.07.009
8. Lattuca B., Bouziri N., Kerneis M. et al. Antithrombotic Therapy for Patients With Left Ventricular Mural Thrombus. J Am Coll Cardiol 2020; 75: 1676–85. doi: 10.1016/j.jacc.2020.01.057
9. Oh J.K., Park J-H., Lee J-H., et al. Shape and Mobility of a Left Ventricular Thrombus Are Predictors of Thrombus Resolution. Korean Circ J. 2019; 49(9): 829–837. doi: 10.4070/kcj.2018.0346.
10. Goldman M.E., Pearce L.A., Hart R.G., et al. Pathophysiologic Correlates of Thromboembolism in Nonvalvular Atrial Fibrillation: I. Reduced Flow Velocity in the Left Atrial Appendage (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] Study). Journal of American Society of Echocardiography. 1999; 12: 1080–1087. doi:10.1016/s0894-7317(99)70105-7.
11. Lee J.M., Shim J., Uhm J.S., et al. Impact of Increased Orifice Size and Decreased Flow Velocity of Left Atrial Appendage on Stroke in Nonvalvular Atrial Fibrillation. American Journal of Cardiology. 2014; 113: 963–969. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.11.058.
12. Cresti A., Garcia-Fernandez M.A., De Sensi F., et al. Prevalence of auricular thrombosis before atrial flutter cardioversion: a 17-year transoesophageal echocardiographic study. Europace 2016; 18: 450–456. doi:10.1093/europace/euv128
13. Lee J.M., Kim J-B., Uhm J-S. et al. Additional value of left atrial appendage geometry and hemodynamics when considering anticoagulation strategy in patients with atrial fibrillation with low CHA2DS2-VASc scores. Heart Rhythm 2017; 14(1): 297–1301. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.05.034
14. Голухова Е.З., Громова О.И., Аракелян М.Г. и др. Предикторы тромбоза ушка левого предсердия и тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий без сопутствующей клапанной патологии и ишемической болезни сердца. Креативная кардиология. 2017; 11(3): 262–72. doi: 10.24022/1997-3187-2017-11-3-262-272.
Golukhova E.Z., Gromova O.I., Arakelyan M.G. et al. Risk factors of left atrial thrombus and/or thromboembolism in patients with nonvalvular, nonischemic atrial fibrillation. Kreativnaya Kardiologiya (Creative Cardiology). 2017; 11(3): 262–72. doi: 10.24022/1997-3187-2017-11-3-262-272 [in Russian].
15. Beigel R., Wunderlich N.C., Ho S.Y. et al. The Left Atrial Appendage: Anatomy, Function, and Noninvasive Evaluation. Journal of American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging. 2014; 7(12): 1251–65. doi:10.1016/j.jcmg.2014.08.009.
16. Zateyshchikov D.A., Brovkin A.N., Chistiakov D.A., et al. Advanced age, low left atrial appendage velocity, and Factor V promoter sequence variation as predictors of left atrial thrombosis in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Journal of Thrombosis and Thrombolysis. 2010; 30: 192–199. doi: 10.1007/s11239-010-0440-1.
17. Niku A.D., Shiota T., Siegel R.J., et al. Prevalence and Resolution of Left Atrial Thrombus in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and Flutter with Oral Anticoagulation. Am. J. Cardiol. 2019; 123: 63–68. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.09.027

А.А. Маркова*¹, М.И. Барсукова²

¹— ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет» им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра госпитальной терапии лечебного факультета, Саратов, Россия

²— ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет» им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра педагогики, образовательных технологий и профессиональной коммуникации, Саратов, Россия

ТАКТИКА СООБЩЕНИЯ ПЛОХИХ НОВОСТЕЙ В ПРОФЕССИОНАЛЬНОМ ОБЩЕНИИ ВРАЧА И ПАЦИЕНТА

A.A. Markova*¹, M.I. Barsukova²

¹— Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Health of Russian Federation, Department of the Internal Medicine, Saratov, Russian Federation

²— Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Health of Russian Federation, Department of Pedagogics, Educational Technologies and Professional Communication, Saratov, Russian Federation

Tactics of Reporting Bad News in Professional Communication between a Doctor and a Patient

Резюме

Статья посвящена развитию уровня коммуникативной компетентности будущих врачей и особенностям профессионального общения с пациентами. Основанием работы стали вопросы определения речевого поведения врача в одной из самых сложных коммуникативных ситуаций — ситуации сообщения плохих новостей. На материале реальных записей речи врачей проведен анализ рискованных коммуникативных шагов в общении врача и пациента, определены максимально эффективные способы реализации речевых тактик врача в ситуации сообщения плохих новостей. Сделано заключение о необходимости повышения уровня профессиональной коммуникации врачей и обучения студентов медицинских вузов коммуникативным навыкам сообщения плохих новостей.

Ключевые слова: речевая тактика, сообщение плохих новостей, врач, пациент, коммуникативные навыки

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 24.03.2021 г.

Принята к публикации 11.11.2021 г.

Для цитирования: Маркова А.А., Барсукова М.И. ТАКТИКА СООБЩЕНИЯ ПЛОХИХ НОВОСТЕЙ В ПРОФЕССИОНАЛЬНОМ ОБЩЕНИИ ВРАЧА И ПАЦИЕНТА. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(2): 136-142. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-12-2-136-142

Abstract

The article is devoted to the development of the level of communicative competence of future doctors and the peculiarities of professional communication with patients. The basis of the work were the questions of determining the speech behavior of a doctor in one of the most difficult communicative situations — the situation of delivering bad news. Based on the material of real recordings of doctors' speech, the analysis of risky communicative steps in the communication between the doctor and the patient is carried out, the most effective ways of implementing the doctor's

*Контакты: Анна Александровна Маркова, e-mail: markova-ann@yandex.ru

*Contacts: Anna A. Markova, e-mail: markova-ann@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8561-2214>

speech tactics in the situation of bad news are determined. Conclusions are drawn about the need to improve the level of professional communication of doctors and to train medical students in the communication skills of delivering bad news.

Key words: *speech tactics, delivering bad news, doctor, patient, communication skills*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 24.03.2021

Accepted for publication on 11.11.2021

For citation: Markova A.A., Barsukova M.I. TACTICS OF REPORTING BAD NEWS IN PROFESSIONAL COMMUNICATION BETWEEN A DOCTOR AND A PATIENT. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(2): 136-142. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-12-2-136-142

Введение

Профессиональное общение врача и пациента является важнейшим разделом практической медицины. Сами врачи, их пациенты и многие исследователи в этой области признают необходимость и важность коммуникативного аспекта [1, 2]. Английская пословица гласит: «Старый врач говорит на латинском, молодой — на английском, а хороший врач говорит на языке пациента». Несомненно, правильно выстроенная коммуникация между врачом и пациентом определяет отношение пациента к врачу, успех диагностики и лечения заболевания. Речевое поведение врача, его коммуникативная компетентность помогают найти общий язык с пациентом.

Введение нового образовательного стандарта позволило включить в перечень дисциплин, преподаваемых на кафедре педагогики, образовательных технологий и профессиональной коммуникации в Саратовском государственном медицинском университете им. В.И. Разумовского дисциплину «Профессиональная коммуникация». На практических занятиях отрабатываются теоретические основы профессионального общения, прорабатываются речеповеденческие модели различных ситуаций медицинского дискурса. Преподаватели решают ряд задач: повысить общую и коммуникативную культуру будущих специалистов; научить владению основными инструментами эффективной профессиональной коммуникации; сформировать навыки бесконфликтного профессионального общения врача с пациентом; изучить со студентами практические приемы убеждающего воздействия на пациентов и преодоления коммуникативных барьеров, возникающих в процессе взаимодействия врача с пациентом.

Одной из наиболее сложных для изучения является особая ситуация взаимодействия между пациентом и врачом — сообщение пациенту плохих новостей. Недостаточная разработанность темы в отечественной и зарубежной литературе придает особую актуальность изучению вопросов коммуникативного поведения врача в общении с пациентом, находящимся в тяжелых жизненных обстоятельствах, и представляет определенную сложность, связанную в том числе со сбором материала. В отечественной медицинской, педагогической, психологической литературе обозначенная тема

разрабатывается, как правило, с точки зрения этики и деонтологии [3-6]. В зарубежных исследованиях описан ряд коммуникативных моделей, апробированных в клинической практике [7, 8]. Однако отметим, что многие исследователи пишут лишь о том, что врач должен быть внимательнее, тактичнее и т.д., то есть должен соблюдать этические нормы, а анализ конкретных речеповеденческих шагов и способы их вербального и невербального выражения по-прежнему остаются вне спектра изучения, а следовательно, врач может лишь предполагать, какие способы общения окажутся уместными и наиболее эффективными, и действовать, следуя своим языковым привычкам.

Согласно действующему законодательству, врач обязан предоставить пациенту полную информацию о заболевании [9]. Поэтому овладение тактикой сообщения плохих новостей в различных ситуациях институционального общения с пациентами становится для врача обязательным профессиональным навыком.

Врачу в своей повседневной деятельности постоянно приходится сталкиваться с негативными эмоциями пациента. Особенно большая психологическая нагрузка на врача происходит при необходимости сообщения пациенту плохих новостей.

В зарубежной литературе под термином «bad news» (плохие новости) понимают любую информацию от врача о состоянии здоровья, которая негативно и значительно меняет представление пациента о будущем [10-12].

В российской тематической литературе используется подразделение плохих новостей на два типа, которые представляются уместными: непосредственно плохие новости и неприятные новости [13]. Под *плохими новостями* будем понимать такие, которые врач должен сообщить пациентам, партнерам и членам семьи о смертельной болезни, неизлечимой болезни, увечье, внезапной или прогнозируемой смерти. Плохие новости могут содержать в себе сообщение о тяжелых заболеваниях, но с обратимыми процессами (например, сифилис, туберкулез и т.д.); сообщение о смертельных заболеваниях с необратимыми процессами (например, ВИЧ, СПИД, лейкоemia, рассеянный склероз, злокачественные опухоли с метастазами и т.д.); сообщение о неизлечимых заболеваниях с тяжелыми или необратимыми последствиями (например, сахарный диабет,

болезнь Дауна, гемофилия, шизофрения, эпилепсия и т.д.); сообщение об инвалидизации пациента (например, потеря конечностей); сообщение родственникам о смерти пациента, как о свершившемся факте. *Неприятная новость* — это новость, в ответ на которую у пациента могут возникнуть такие эмоциональные реакции, как страх, тревога, волнение, печаль, огорчение. Это может быть сообщение пациенту о предстоящей операции; о хроническом заболевании (например, бронхите, артериальной гипертензии и т.д.); о переломе конечности, которое вызывает у пациента переживания неприятного характера (тревога, страх, огорчение и т.д.) [13].

Наиболее разработанной и апробированной на практике является модель сообщения плохих новостей **SPIKES**. Модель состоит из 6 последовательных шагов: **S** (setting, подготовка) — подготовка к разговору, разработка плана разговора, создание комфортной обстановки, выделение времени для разговора, обеспечение конфиденциальности, определение количества участников разговора. **P** (perception, осознание) — выяснение, что уже известно пациенту о его состоянии, заболевании, определение ожиданий пациента, его представления о текущем состоянии. **I** (invitation, приглашение) — определение информации, которую пациент хочет услышать; что для пациента важно услышать в первую очередь, хочет ли он знать все детали текущей ситуации. **K** (knowledge, знание) — сообщение о текущем состоянии и вербализация диагноза: начните с того, что у вас появилась информация о текущем состоянии пациента; не приуменьшайте, не спешите; предоставляйте информацию дозированно; убедитесь, что пациент вас понимает; окажите поддержку, выскажите сожаление. **E** (emotion, эмоции) — психологическая поддержка: уделите время эмоциональным реакциям пациента; спросите его, что он чувствует; поясните, что его переживания в данной ситуации нормальны. **S** (strategy and summary, стратегия и обобщение) — разработка совместного плана дальнейших действий: обсудите, кто может помочь и поддержать пациента из близкого окружения, из социальных организаций; предупредите пациента о возможных непредвиденных обстоятельствах; сообщите ему, в какой день и в какое время к вам можно обратиться [7].

Однако в реальной клинической практике в силу отсутствия достаточного количества времени у врача, условий для создания комфортной обстановки во время разговора с больным и других факторов, придерживаться вышеописанной модели сложно. В связи с чем нам представляется особенно важным и актуальным использование вербальных и невербальных тактик при сообщении пациенту плохих новостей.

Цель исследования: найти максимально эффективные способы реализации тактики сообщения плохих новостей.

Задачи исследования: проведение анализа проблемных моментов в коммуникации врача и пациента, изучение культуры сообщения плохих новостей

в практике врача и описание коммуникативных ошибок в речевом поведении врача при реализации тактики сообщения плохих новостей на примере реальных случаев из практики врача-терапевта.

Материалы и методы исследования

Работа представляет собой одноцентровое одномоментное исследование. Настоящее исследование было проведено в соответствии с международными и российскими этическими стандартами, положениями Хельсинкской декларации, одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. Все пациенты и врачи подписали информированное согласие на добровольное участие в исследовании. Критерии включения в исследование: необходимость сообщения пациенту плохих новостей, возраст старше 18 лет, наличие информированного согласия.

Принимали участие в беседе с пациентами 6 врачей женского пола, со стажем работы от 3 до 10 лет, терапевты по специальности, средний возраст $29 \pm 4,3$ года. В исследовании принимали участие 30 пациентов (20 женщин и 10 мужчин, средний возраст $54,3 \pm 12,5$ года).

Были записаны и проанализированы диалоги врача и пациента во время сообщения плохих новостей пациенту, собранные методом включенного наблюдения, выполненного в терапевтических отделениях клиник г. Саратова. Причины сообщения плохих новостей: впервые диагностированные доброкачественные образования и злокачественные опухоли внутренних органов. Во время беседы обращалось внимание на применение врачом невербальных способов общения с пациентом. После записи диалога у лечащего врача выяснялись подробности и особенности клинической ситуации пациента, необходимые для полноценного описания каждого конкретного случая.

Результаты исследования

В данной статье для иллюстрации рассматриваемой темы выбраны четыре клинических случая, демонстрирующие как неверное речевое поведение врача, так и удачный выбор речевых тактик и их вербального и невербального воплощения.

Клиническая демонстрация № 1

Рассмотрим эпизод диалога врача с пациентом.

Врач: У Вас по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости нашли образование в печени.

Пациентка: Что это может быть? Это серьезно?

Врач: Нужно выполнить магнитно-резонансную томографию печени.

Пациентка: А это может быть рак? (изменилась в лице)

Врач: Все может быть.

Правильным ли было поведение врача во время беседы? Пациентка явно не была настроена получить такую новость. Она была расстроена, стала переживать по поводу вновь полученной информации. Зачастую пациенты теряют аппетит и перестают спать, постоянно думая о своей новой проблеме, и, переживая, строят в воображении возможные варианты исхода. В данном случае не была ясна этиология образования в печени. Это могла быть киста печени, гемангиома, нодулярная гиперплазия, аденома. Эти образования доброкачественные и, как правило, нуждаются в наблюдении. Можно ли было при неподтвержденном диагнозе говорить пациентке, что это может быть онкология?! Конечно, для пациентки эта новость оказалась «плохой», потому что вызвала отрицательные эмоции и переживания. Возможно, само слово «рак» ассоциируется у каждого человека с неблагоприятным прогнозом. На наш взгляд, в данной ситуации доктору следовало сказать, что в настоящее время мы не можем сказать точно, что это за образование, нужны дополнительные обследования, и возможно, даже обнадежить пациентку, сказав, что чаще образования в печени имеют доброкачественный характер, и не исключены погрешности в методах обследования (например, при магнитно-резонансной томографии печени образование может не подтвердиться).

Клиническая демонстрация № 2

Приведем еще один пример неправильного взаимодействия между врачом и пациентом. Пациент И., 20 лет. При обследовании выявлена злокачественная опухоль ободочной кишки, канцероматоз брюшины. Пациенту показана химиотерапия, обширная операция. На обходе пациент спросил врача о своем состоянии. Доктор ответила, что сначала будет говорить с родителями пациента. После ухода доктора пациент выглядел взволнованным. Вечером доктор поговорила с отцом пациента, объяснила, что прогноз неблагоприятный, требуется химиотерапия и ряд серьезных операций. На что рассчитывала доктор, поговорив сначала с отцом, а не с самим пациентом? Видимо, глубоко сочувствуя пациенту, доктор пыталась избежать неприятного разговора, пыталась переложить ответственность в сообщении диагноза пациента на плечи его родителей. Имеет ли право врач так поступать? Согласно действующему законодательству — нет. Пациент совершеннолетний, он хотел знать о своем состоянии, был обеспокоен и, конечно, сразу почувствовал, что доктор что-то скрывает от него. А насколько правильно с пациентом может поговорить убитый горем отец? Сможет ли он поддержать сына в трудную минуту? Скорее всего, увидев родителей в расстроенном состоянии, пациент подумает, что все очень плохо, может потерять веру и надежду на будущее. В подобной ситуации врач сам должен рассказать пациенту о диагнозе, о методах лечения, о дальнейшем прогнозе, не скрывая от пациента правду, но в то же время несколько обнадеживая пациента, давая

понять, что лечение возможно и нужно приложить все усилия для борьбы с болезнью.

Информирование пациента является очень сложной проблемой. Практически всегда, услышав от доктора диагноз с плохим прогнозом, пациенты спрашивают: «А сколько мне осталось?». Несмотря на то, что современная медицина располагает приблизительными сроками продолжительности жизни пациентов с той или иной патологией, ни один, даже самый опытный врач, не может сказать, сколько осталось пациенту жить. Несомненно, этот вопрос очень важен для пациентов с тяжелыми заболеваниями. Ведь они должны представлять, как далее «строить» свою жизнь, что необходимо успеть сделать за отведенное время. А если сказать, что осталось совсем мало времени? К сожалению, многие пациенты в этом случае теряют надежду, интерес к жизни и погибают еще быстрее, чем можно было бы ожидать.

Клиническая демонстрация № 3

Рассмотрим поведение врача в ситуации общения с находящимся долгое время под наблюдением пациентом, страдающим злокачественной опухолью поджелудочной железы с плохим прогнозом. Пациент — мужчина, 51 год, диагноз — аденокарцинома поджелудочной железы. Консилиум врачей признал пациента неоперабельным. Медиана выживаемости больных в таком случае составляет 6 месяцев [14]. При первой беседе доктор доходчиво объяснила пациенту, что продолжительность жизни при одной и той же патологии может быть различной, зависит от многих факторов, настроила пациента на дальнейшую борьбу с недугом. Пациент в течение 3 лет наблюдался в отделении, диагноз неоднократно подтверждался, пациент находился в постоянном контакте с лечащим врачом, своевременно выполнял все рекомендации и неплохо себя чувствовал. Этот пример иллюстрирует большую продолжительность жизни пациента, имеющего злокачественную опухоль со статистически низкой продолжительностью жизни, при условии доверительных отношений между врачом и пациентом и формирования высокой приверженности к терапии.

Клиническая демонстрация № 4

В данном клиническом примере продемонстрированы правильно выбранные врачом тактики речевого поведения и характерные черты их воплощения. Пациент — мужчина, 76 лет. В процессе обследования выявлены первично-множественные злокачественные опухоли толстой кишки и желудка с тяжелой сопутствующей патологией. Консилиум врачей признал пациента неоперабельным. Во время беседы с пациентом доктор рассказал о диагностированной патологии:

Врач: Здравствуйте, И.М. (обращается по имени и отчеству; берет стул, садится рядом с кроватью пациента). И.М., мне нужно сообщить вам не очень

хорошие новости (пауза). По результатам обследования у вас выявлены две опухоли: в желудке и в толстом кишечнике...к сожалению, оперировать Вас нельзя...

Пациент: Ну вот и жизнь закончилась (глядит не на доктора, а перед собой).

Врач: И.М., знаете (кладет руку на предплечье пациента), гистологический вариант опухолей не самый плохой, метастазов нет, я обязательно расскажу вам попозже, как нужно себя вести, как питаться, какие препараты принимать для лечения анемии... мы с вами обязательно справимся и сделаем все возможное, чтобы вы хорошо себя чувствовали...

Врач нашел нужные слова, чтобы ободрить пациента, вселить в него веру в возможность дальнейшей борьбы. На уровне речевого воплощения врач использовал тактики утешения, сочувствия и поддержки, тактики формирования хода мыслей и объяснения. Анализ материала показал, что характерными действенными чертами являлись средства гармонизирующего общения: «мы» — совместное, подчеркивающее общность решаемой задачи (мы с вами обязательно справимся и сделаем); эвфемизмы, демонстрирующие смягчение категоричности (не очень хорошие новости). Следует отметить, что большую роль в поддержке пациента оказали его родственники: они были очень внимательны, помогали ему чувствовать себя нужным и наполняли жизнь пациента положительными эмоциями и заботой, постоянно состояли в контакте с лечащим доктором и выполняли все рекомендации по лечению и уходу.

Обсуждение

Искусство общения врача и пациента — весьма сложный, многогранный и разносторонний процесс, где врач выступает не только как специалист, использующий свои знания и опыт для лечения, реабилитации и поддержания здоровья пациента, но и как человек, который анализирует процесс лечения пациента в контексте морально-этических, культурных, религиозных ценностей. Искусство общения с пациентом, требует не только желания врача, но и соответствующих знаний. Навыками общения с пациентом будущие и уже практикующие врачи, как правило, овладевают в силу своих языковых способностей во время практической деятельности, перенимая от «клиницистов манеру говорения или интуитивно находят свой стиль, удачность которого может вызывать сомнения» [2].

Несомненно, врачи должны быть хорошо осведомлены о принципах этики и деонтологии в медицине, владеть знаниями в области психологии коммуникации. Без достаточного уровня знаний в этих сферах невозможно найти нужный индивидуальный подход к каждому пациенту.

Особую нишу в деятельности врача занимает коммуникативная культура сообщения плохих новостей. Несмотря на то, что сообщение плохих новостей пациенту или его родственникам является неотъемлемой частью работы практического врача, это всегда вызывает напряжение эмоционально-волевой сферы.

Таблица. Вербальные и невербальные тактики при сообщении пациенту плохих новостей

Вербальные тактики
Утешение: «не переживайте»; «мы справимся, мы облегчим Ваше страдание»; «все могло быть намного хуже»; «теперь нужно думать о том, чтобы справиться с болезнью»
Поддержка: «не переживайте раньше времени, давайтеждем результатов исследования»; «Вы правильно сделали, что вовремя обратились»; «прежде всего, Вам нужно успокоиться»; «не стоит бояться этой операции»; «не волнуйтесь, все пройдет хорошо»; «мы с Вами обязательно справимся, Вы не один, не переживайте»
Сочувствие: «знаю, что Вы переживаете»; «потерпите немного, понимаю, что Вам больно, на фоне лечения станет намного легче»; «понимаю, что неприятно делать данное исследование, но это необходимо»
Невербальные тактики
Прикосновение, похлопывание (такесика): прикосновение к предплечью пациента; пожатие кисти руки; похлопывание по плечу с целью поддержки больного
Визуальный контакт: установление зрительного контакта на одном уровне глаз; не отворачиваться в сторону и не отводить глаза во время разговора
Выражение глаз: добрый, открытый, уверенный, теплый, заботливый, успокаивающий взгляд
Выражение лица (мимика): приветливое, участливое, сострадательное, но, в то же время, ободряющее и поддерживающее выражение лица
Поза (пантомимика): прямая спина, легкий наклон головы или верхней части тела к пациенту
Дистанция (расстояние до собеседника): расстояние до пациента около полуметра, достаточное для доверительного разговора; отсутствие преград между врачом и пациентом (например, стола)
Голос (интонация, громкость, тон, ритм): доверительная интонация; негромкая речь, неторопливый ритм, смысловые паузы в сочетании с визуальным контактом

Table. Verbal and nonverbal tactics when telling a patient bad news

Verbal tactics
Consolation: “don’t worry”; “we’ll manage, we’ll ease Your suffering”; “it could be worse”; “now you need to think about how to cope with the disease”
Support: “do not worry ahead of time, let’s wait for the results of the study”; “You did the right thing, seeing the doctor just in time”; “first of all, You need to calm down”; “do not be afraid of this operation”; “don’t worry, everything will go well”; “we are going to manage it, You are not alone, don’t worry”
Empathy: “I know what you are going through”; “be patient a little, I understand that it hurts you, it will become much easier against the background of treatment”; “I understand that it is unpleasant to do this study, but it is necessary”
Nonverbal tactics
Touching, patting (takesika): touching the patient’s forearm; shaking the hand; patting the shoulder to support the patient
Eye contact: making eye contact at the same eye level; do not turn away and do not avert your eyes during a conversation
Eye expression: kind, open, confident, warm, caring, soothing look
Facial expression (facial expressions): friendly, sympathetic, compassionate, but at the same time, encouraging and supportive facial expression
Pose (pantomime): straight back, slight tilt of the head or upper body towards the patient
Distance (distance to the interlocutor): the distance to the patient is about half a meter, sufficient for a confidential conversation; there are no barriers between the doctor and the patient (for example, a table)
Voice (intonation, volume, tone, rhythm): confidential intonation; soft speech, unhurried rhythm, semantic pauses in combination with visual contact

Не вызывает сомнений тот факт, что чем тяжелее и неблагоприятнее прогноз у пациента, тем сложнее врачу подобрать нужные слова и правильно рассказать о проблеме. Не только молодые, но и опытные специалисты в глубине души не хотят иметь дело с отрицательными эмоциями пациента. Такое нежелание может привести к ситуации, когда врач или недостаточно полно сообщает пациенту о диагнозе, пытается избежать лишних вопросов, или же сообщает отстраненно, «на ходу», не заботясь о психическом состоянии пациента. Оба сценария речевого поведения в таком случае являются рискованными и не могут быть выбраны врачом как допустимые [15]. Безусловно, не только пациент испытывает отрицательные эмоции во время разговора о негативном развитии состояния здоровья, но и сам врач переживает тревогу и страх за будущее пациента. Доктор понимает, что после этого разговора жизнь пациента изменится и уже никогда не станет прежней.

Болеющий человек во многом качественно отличается от здорового: особое физическое состояние в период болезни, глубина переживаний, психическое напряжение, вера в выздоровление, надежда на возвращение к семье, трудовой и социальной активности создают особую атмосферу отношений между врачом и пациентом. Болезнь для многих людей представляет тяжелую травму, которая приводит к заметным изменениям психики: меняется отношение к самому себе, близким людям, работе, жизни. Эти изменения в психоэмоциональной сфере человека обусловлены наличием физических страданий, нарушением привычного ритма жизни, угрозой появления различных

осложнений, зависимостью от других, переживаниями и страхом за свою дальнейшую судьбу [16]. Несомненно, насколько плохими будут новости для пациента, будет зависеть от его ожиданий, осведомленности о своей болезни, от того, насколько «больным» человек ощущал себя до получения сведений о состоянии своего здоровья. Знание законов профессионального общения и способов реализации тактики сообщения плохих новостей поможет врачам не растеряться в сложной ситуации, верно выстроить коммуникативную стратегию, поддержать, утешить пациента и значительно уменьшить его негативные реакции. В таблице приведены наиболее удачные, на наш взгляд, вербальные и невербальные тактики, использование которых поможет врачу наиболее корректно сообщить пациенту плохие новости [17].

Заключение

Особенную значимость приобретают знание законов профессионального общения и способность оптимального выбора речевых тактик и способов их вербального и невербального воплощения в профессиональном взаимодействии врача и пациента при реализации тактики сообщения плохих новостей. Необходимыми речевыми тактиками при сообщении плохих новостей являются утешение, сочувствие и поддержка. В медицинских учреждениях высшего профессионального образования в перечень преподаваемых дисциплин целесообразно включать «Профессиональную коммуникацию» для обучающихся по программам специалитета «Лечебное дело» и «Педиатрия».

Педагогам на практических занятиях необходимо отработать со студентами основы профессионального общения, особое внимание уделять речевому поведению врача в сложной ситуации взаимодействия с пациентом — сообщении плохих новостей. Выпускник, владеющий навыками коммуникативного поведения в различных ситуациях профессионального общения, сможет соответствовать образу врача, определенному в качестве единственно возможного в одном из постулатов В.М. Бехтерева: «Если больному после разговора с врачом не стало легче, то это не врач».

Вклад авторов:

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

Маркова А.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8561-2214>): концепция и дизайн исследования, получение данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи

Барсукова М.И. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5277-8090>): концепция и дизайн исследования, получение данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи, 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

Markova A.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8561-2214>): research concept and design, obtaining data, analyzing and interpreting data, writing articles, approving the final version of the publication

Barsukova M.I. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5277-8090>): research concept and design, obtaining data, analyzing and interpreting data, writing articles, approving the final version of the publication

Список литературы/References:

1. Клокунова Н.А., Барсукова М.И., Рамазанова А.Я. и др. Набор речеповеденческих тактик врача-педиатра (на материале диагностической стратегии). Высшее образование сегодня. 2020; 4: 42-47. doi: 10.25586/RNU.HET.20.04.P.42
Kloktunova N.A., Barsukova M.I., Ramazanov A.YA. et al. A set of speech-behavioral tactics of a pediatrician (based on the diagnostic strategy). Higher Education Today. 2020; 4: 42-47. doi: 10.25586/RNU.HET.20.04.P.42 [In Russian].
2. Барсукова М.И., Клокунова Н.А., Романовская А.В. и др. Коммуникативная подготовка будущих врачей (на материале речевого поведения врачей акушеров-гинекологов). Мир науки, культуры, образования. 2020; 4 (83): 113-114. doi: 10.24411/1991-5497-2020-00695
Barsukova M.I., Kloktunova N.A., Romanovskaya A.V. et al. Communicative training of future doctors (based on the material of speech behavior of obstetricians and gynecologists). The world of science, culture and education. 2020; 4 (83): 113-114 [In Russian].
3. Barsukova M.I., Rodionova T.V. Communicative risks in the dyad 'doctor — patient'. Izvestiya of Saratov University. New Series. Series: Philology. Journalism. 2021; 21 (2): 176-179. doi: 10.18500/1817-7115-2021-21-2-176-179
4. Денисов И., Резе А., Волнухин А. Коммуникативные навыки. Сообщение плохих новостей. Врач. 2010; 12: 79-80.
Denisov I., Reze A., Volnuhin A. Communication skills. Delivering of bad news. Vrach. 2010; 12: 79-80 [In Russian].
5. Саперов В.Н. Медицинская этика. М.: Бином. 2019; 232 с.
Saperov V.N. Medical ethics. M.: Binom. 2019; 232 p [In Russian].
6. Шакарашвили М.В. Коммуникативный диалог врача и пациента. GESJ: Education Science and Psychology. 2012; 2(21): 79-80.
Shakarashvili M.V. A communicative dialogue between a doctor and a patient. GESJ: Education Science and Psychology. 2012; 2(21): 79-80 [In Russian].
7. Baile F.W., Buckman R., Lenzi R et al. SPIES-A six-step protocol for delivering bad news: application to the patient with cancer. Oncologist. 2000; 5(4):302-311. doi:10.1634/theoncologist.5-4-302
8. Сильверман Дж., Керц С., Дрейпер Дж. Навыки общения с пациентами. Изд.: Гранат, 2018; 304 с.
Sil'verman Dzh., Kerc S., Drejper Dzh. Skills for communicating with patients. Izd.: Granat, 2018; 304 p [In Russian].
9. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 22.12.2020) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2021). Правовой сервер «КонсультантПлюс» [Электронный ресурс]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (дата обращения: 26.01.2021).
Federal'nyj zakon ot 21.11.2011 N 323-FZ (red. ot 22.12.2020) "Ob osnovah ohrany zdorov'ya grazhdan v Rossijskoj Federacii" (s izm. i dop., vstup. v silu s 01.01.2021). Pravovoj server «Konsul'tantPlyus» [Electronic resource]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (date of the application: 26.01.2021) [In Russian].
10. Buckman R. Breaking bad news: the S-P-I-K-E-S strategy. Community Oncology. 2005; 2(2):183-142. doi:10.1016/S1548-5315(11)70867-1
11. Alshami A., Douedi S., Avila-Ariyoshi A. et al. Breaking bad news, a pertinent yet still an overlooked skill: an international survey study. Healthcare (Basel). 2020; 8(4):501. doi: 10.3390/healthcare8040501
12. Monden K.R., Gentry L., Cox T.R. Delivering bad news to patients. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2016; 29(1): 1-2. doi:10.1080/08998280.2016.11929380
13. Казаева А.В., Носкова М.В. Культура сообщения плохих новостей в практическом здравоохранении: концепция формирования. Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие. 2016; 4(15): 66-71. doi: 10.23888/humj2016466-71
Kazaeva A.V., Noskova M.V. The culture of delivering bad news in practical health care: a concept of formation. Personality in a changing world: health, adaptation, development. 2016; 4(15): 66-71. doi: 10.23888/humj2016466-71 [In Russian].
14. Ercan G., Karlitepe A., Ozpolat B. Pancreatic cancer stem cells and therapeutic approaches. Anticancer Research. 2017; 37 (6): 2761-2775. doi: 10.21873/anticancer.11628
15. Барсукова М.И., Шешнева И.В., Рамазанова А.Я. Рискогенность общения врача и пациента: коммуникативный аспект. Мир науки, культуры, образования. 2019; 3(76): 486-487.
Barsukova M.I., Sheshneva I.V., Ramazanov A.Ya. Risks of doctor-patient communication: a communicative aspect. The world of science, culture and education. 2019; 3(76): 486-487 [In Russian].
16. Гнездилов А.В. Психология и психотерапия потерь. СПб.: Речь. 2007; 162 с.
Gnezdilov A.V. Psychology and psychotherapy of losses. SPb.: Rech'. 2007; 162 p [In Russian].
17. Болучевская В.В., Павлюкова А.И. Общение врача: вербальная и невербальная коммуникация. (Лекция 2). Медицинская психология в России. 2007; 2(7).
Boluchevskaya V.V., Pavlyukova A.I. Doctor's communication: verbal and nonverbal communication. (Lecture 2). Med. psihol. Ross. 2007; 2(7) [In Russian].

М.С. Бычкова*¹, Е.В. Резник^{1,2}

¹ — Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии № 2, Москва, Россия

² — ГКБ № 31 ДЗМ, Москва, Россия

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТА С ТЯЖЕЛОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТОНИЕЙ НА ФОНЕ ТЕРМИНАЛЬНОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ СО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

M.S. Bychkova*¹, E.V. Reznik^{1,2}

¹ — N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, department of Hospital Therapy № 2, Moscow, Russia

² — City Clinical Hospital № 31, Moscow, Russia

Management of a Patient with Severe Hypotension and Advanced Heart Failure with Reduced Left Ventricular Ejection Fraction

Резюме

Артериальная гипотония часто встречается при хронической сердечной недостаточности. Снижение артериального давления может быть обусловлено различными причинами, в том числе снижением насосной функции сердца, лекарственными препаратами, измененной вазореактивностью, связанной с сопутствующими заболеваниями (например, сахарным диабетом) и др. Единых критериев оценки тяжести артериальной гипотонии нет. Степень влияния ее на прогноз и течение заболевания окончательно не изучены. Сложность ведения пациентов с сердечной недостаточностью и артериальной гипотонией заключается в подборе и титровании рекомендованных лекарственных препаратов для компенсации заболевания без развития дополнительных побочных эффектов. На сегодняшний день разработаны поэтапные алгоритмы назначения и коррекции лекарственной терапии пациентам с артериальной гипотонией. В данной статье представлен клинический случай ведения пациента с тяжелой артериальной гипотонией на фоне хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка.

Пациенту с врожденным пороком сердца (двустворчатым аортальным клапаном) в 25 лет было выполнено протезирование аортального клапана. Спустя 13 лет, после перенесенной вирусной инфекции, развилась декомпенсация хронической сердечной недостаточности со снижением фракции выброса левого желудочка до 19% с последующим сохранением клинической симптоматики на уровне III — IV функционального класса, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию в течение года. При наличии у пациента показаний к сердечной ресинхронизирующей терапии была имплантирована система модуляции сердечной сократимости, после чего улучшения клинической симптоматики не отмечалось, наблюдались частые (до 4 в течение год) декомпенсации, требовавшие госпитализаций. С целью предотвращения прогрессирования заболевания и улучшения прогноза, несмотря на гипотензию, был назначен сакубитрил/валсартан в минимальных дозах, на фоне чего удалось компенсировать пациента и добиться стабильного течения хронической сердечной недостаточности без потребности в госпитализации в течение 9 месяцев. Данный клинический случай позволяет рассматривать необходимость проведения дополнительных клинических исследований для изучения возможности назначения малых доз сакубитрил/валсартана у пациентов с артериальной гипотонией на фоне сердечной недостаточности с целью уменьшения выраженности клинической симптоматики и улучшения прогноза.

Ключевые слова: терминальная сердечная недостаточность, двустворчатый аортальный клапан, сердечная ресинхронизирующая терапия, трансплантация сердца, система модуляции сердечной сократимости, гипотония, сакубитрил/валсартан

*Контакты: Мария Сергеевна Бычкова, e-mail: mashabichkova@gmail.com

*Contacts: Maria S. Bychkova, e-mail: mashabichkova@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3453-5914>

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 16.03.2021 г.

Принята к публикации 21.01.2022 г.

Для цитирования: Бычкова М.С., Резник Е.В. ВЕДЕНИЕ БОЛЬНОГО С ТЯЖЕЛОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТОНИЕЙ НА ФОНЕ ТЕРМИНАЛЬНОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ СО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(2): 143-155. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-12-2-143-155

Abstract

Hypotension is often in chronic heart failure patients. It has various reasons, including a decrease in the pumping function of the heart, medications, altered vasoreactivity associated with concomitant diseases (for example, diabetes mellitus). There are no universal criteria for assessing the severity of hypotension. Its prognosis significance has not been studied well. It is difficult to select and titrate the drugs recommended for treatment of heart failure, so that the prescribed therapy compensates the patient and does not cause the development of side effects. Step-by-step algorithms for prescribing and correcting drug therapy for heart failure patients with hypotension have been developed. This article presents a clinical case of management of a patient with severe hypotension and chronic heart failure with a reduced left ventricular ejection fraction.

Aortic valve replacement was performed the patient with congenital heart disease (bicuspid aortic valve) in 25 years. In 13 years, after a viral infection, there was a decompensation of chronic heart failure with reduced ejection fraction to 19%. Against the optimal drug therapy, heart failure persisted III–IV functional class with 4 hospitalization during a year. Despite the indications for cardiac resynchronization therapy, a system for modulating cardiac contractility was implanted, after which there was no improvement in clinical symptoms, there were frequent decompensations up to. In order to prevent the progression of the disease and improve the prognosis, despite hypotension, sacubitril/valsartan was prescribed, against which it was possible to compensate the patient and achieve a stable course of chronic heart failure without the need for hospitalization for 9 months. This case report suggest that additional clinical researches are necessary to study the possibility of prescribing of small doses of sacubitril/valsartan in patients with hypotension and heart failure to reduce the severity of clinical symptoms and to improve the prognosis.

Key words: terminal heart failure, bicuspid aortic valve, cardiac resynchronization therapy, heart transplantation, cardiac contractility modulation, hypotension, sacubitril/valsartan

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 16.03.2021

Accepted for publication on 21.01.2022

For citation: Bychkova M.S., Reznik E.V. Management of a Patient with Severe Hypotension and Advanced Heart Failure with Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(2): 143-155. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-12-2-143-155

АД — артериальное давление, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АМКР — антагонист минералкортикоидных рецепторов, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, АСТ — аспартатаминотрансфераза, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II, ВАБК — внутриаортальная баллонная контрпульсация, ГГТП — гамма-глутамилтранспетидаза, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, КДО — конечно-диастолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ЛП — левое предсердие, МНО — международное нормализованное отношение, МПК — механическая поддержка кровообращения, ОМ — омега-3 жирные кислоты, ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция, ПЖ — правый желудочек, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, СНпрФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, СРТ-Д — сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией дефибриллятора, УЗИ ОБП — ультразвуковое исследование органов брюшной полости, УО — ударный объем, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ФУ — фракция укорочения, ХБП — хроническая болезнь почек, ХМ ЭКГ — холтеровское мониторирование ЭКГ, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия, ЭКГ — электрокардиография, ЭОС — электрическая ось сердца, ЭХО-КГ — эхокардиография, ESC — Европейское Общество кардиологов, FDA — управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца

Введение

Проблема лечения хронической сердечной недостаточности (СН) остаётся крайне актуальной на сегодняшний день. В Российской Федерации СН I–IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) страдает 7,9 млн человек [1]. Современные достижения медикаментозной терапии

позволяют улучшить качество и увеличить продолжительность жизни, но неизбежно увеличивают количество пациентов с терминальной стадией СН. Терминальная СН характеризуется сохранением выраженной клинической симптоматики, несмотря на оптимальную терапию (Таблица 1) [2]. Основания для диагностики терминальной СН присутствуют у 1–10% всех пациентов с СН [3].

Таблица 1. Обновленные критерии терминальной сердечной недостаточности. Европейского Общества кардиологов (ESC) [2].

Наличие всех перечисленных критериев, несмотря на оптимальную терапию:
1. Тяжелые и стойкие симптомы сердечной недостаточности [III или IV ФК]
2. Тяжелая сердечная дисфункция, определяемая снижением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\leq 30\%$, изолированной недостаточностью правого желудочка (ПЖ) (например, при аритмогенной правожелудочковой кардиомиопатии) или неоперабельными тяжелыми клапанными аномалиями или врожденными аномалиями, а также устойчиво высокими (или увеличивающимися) значениями BNP или NT-proBNP), и данными о тяжелой диастолической дисфункции или структурных аномалиях ЛЖ в соответствии с определением критериев ESC сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) и СН с промежуточной ФВ (СНпрФВ)
3. Эпизоды застоя по малому или большому кругам кровообращения, требующие внутривенного введения высоких доз диуретиков, эпизоды низкого АД, требующие инотропной или вазопрессорной поддержки, злокачественные аритмии, вызывающие > 1 незапланированного обращения к врачу или госпитализации за последние 12 месяцев
4. Тяжелое нарушение работоспособности со снижением толерантности к физической нагрузке

Примечание: BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — предшественник мозгового натрийуретического пептида, АД — артериальное давление

Table 1. Updated HFA-ESC criteria for defining advanced heart failure

All the following criteria must be present despite optimal guideline-directed treatment:
1. Severe and persistent symptoms of heart failure [NYHA class III (advanced) or IV].
2. Severe cardiac dysfunction defined by a reduced LVEF $\leq 30\%$, isolated RV failure (e.g. ARVC) or non-operable severe valve abnormalities or congenital abnormalities or persistently high (or increasing) BNP or NT-proBNP values and data of severe diastolic dysfunction or LV structural abnormalities according to the ESC definition of HFpEF and HFmrEF.
3. Episodes of pulmonary or systemic congestion requiring high-dose intravenous diuretics (or diuretic combinations) or episodes of low output requiring inotropes or vasoactive drugs or malignant arrhythmias causing >1 unplanned visit or hospitalization in the last 12 months.
4. Severe impairment of exercise capacity with inability to exercise

Note: BNP — B-type natriuretic peptid, NT-proBNP — N-terminal pro-BNP, HFpEF — heart failure with preserved ejection fraction, HFmrEF — heart failure with mid-range ejection fraction, ARVC — arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, LV — left ventricular LVEF — left ventricular ejection fraction, NYHA — New York Heart Association, ESC — European Society of Cardiology, RV — right ventricular

Основную роль в предотвращении прогрессирования СН в настоящее время играет медикаментозное лечение. Согласно современным подходам, пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со снижением систолической функции левого желудочка при отсутствии противопоказаний должны получать [1, 4]:

- 1) Антагонист рецепторов ангиотензина и неприлизина (АРНИ) ИЛИ при невозможности его назначения/противопоказаниях/непереносимости — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАФП) ИЛИ при непереносимости ИАПФ и невозможности назначения АРНИ — блокатор рецепторов ангиотензина II типа (БРА) [5-7].
- 2) Бета- адреноблокатор (ББ) [1, 6].
- 3) Диуретик (при наличии застойных явлений) [6, 8].
- 4) В случае отсутствия эффекта от трехкомпонентной проводимой терапии и ФВ ЛЖ $< 35\%$ — необходимо добавить антагонист минералокортикоидных рецепторов (АМКР) [5, 6].
- 5) Для улучшения прогноза всем пациентам с ХСНнФВ показано добавление к терапии ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT-2, «метаболадиуретики»).

При сохранении клинической симптоматики у пациентов, принимающих ИАПФ/БРА, ББ, АМКР и диуретик, при синусовом ритме с ЧСС > 70 в минуту на фоне целевой дозы ББ или их непереносимости показано добавление блокаторов If-каналов (ивабрадина).

При фибрилляции предсердий необходимо назначение пероральных антикоагулянтов и при ЧСС > 70 в минуту на фоне целевой дозы ББ — добавление к терапии дигоксина. При сохранении клинической симптоматики у пациентов, принимающих ИАПФ/БРА, ББ, АМКР и диуретик, и систолическом артериальном давлении (АД) > 100 мм рт.ст. показана замена ИАПФ/БРА на АРНИ [5, 6].

У пациентов с терминальной ХСН назначение этих групп препаратов ограничено частым развитием выраженной артериальной гипотензии (синоним: гипотонии).

Артериальная гипотония — это снижение АД более, чем на 20% от нормальных значений, а в абсолютных цифрах это снижение систолического АД < 90 мм рт. ст. или среднего АД < 60 мм рт.ст. [9]. По данным рандомизированных клинических исследований (РКИ), артериальная гипотония отмечается у 10–15% пациентов с СН [2].

К причинам артериальной гипотонии при СН относят снижение насосной функции сердца, лекарственную гиповолемию, вазодилатацию, нарушение вазореактивности (например, при сахарном диабете) [3]. К артериальной гипотонии могут приводить высокие дозы петлевых диуретиков, которые на сегодняшний день остаются основой для лечения застойных явлений у пациентов с СН. При прогрессировании СН часто нарушается функция почек (развивается хронический кардиоренальный синдром), что сопровождается

резистентностью к диуретикам [10, 11]. Хронический кардиоренальный синдром может иметь несколько механизмов, включая нарушение гемодинамики, нейрогормональную активацию, избыточную канальцевую реабсорбцию натрия, воспаление, окислительный стресс и нефротоксичность лекарственных препаратов. Резистентность к диуретикам при этом обычно обусловлена рядом почечных адаптаций после применения диуретиков («феномен торможения»), включая гипертрофию и гиперфункцию участков нефрона, а также повышенную секрецию ренина. Для преодоления феномена торможения используют одновременное применение тиазидных диуретиков с петлевыми диуретиками. Тем не менее, достоверных данных РКИ в отношении эффективности этой комбинации нет, при этом комбинация может приводить к развитию/усугублению артериальной гипотонии [3].

Пациентам с неадекватным ответом на пероральное лечение диуретиками рекомендуется их внутривенное введение, начиная с дозы, большей, чем при пероральном лечении. Однако это тоже может способствовать развитию артериальной гипотонии. При отсутствии эффекта от диуретической терапии можно использовать перитонеальный диализ [2]. Показаниями к нему являются терминальная СН, перегрузка жидкостью, прогрессирование хронической болезни почек (ХБП), терминальная стадия ХБП [2].

У пациентов парентеральные инотропные препараты могут улучшить гемодинамику и затормозить ухудшение функции органов-мишеней [2]. Инотропные условно можно разделить на производные катехоламинов (допамин, добутамин), положительные инотропные препараты с вазодилатирующим эффектом (левосимендан) и сердечные гликозиды. Данные препараты показаны пациентам с ХСН с сохраняющимися явлениями застоя, гипоперфузии, вне зависимости от применения вазодилататоров или диуретиков. Несмотря на благоприятное влияние на гемодинамику и выраженность симптомов, длительное применение препаратов с положительным инотропным эффектом (за исключением дигоксина) отрицательно влияет на прогноз пациентов с ХСН [12]: Препараты повышают потребность миокарда в кислороде и внутриклеточную концентрацию кальция, тем самым увеличивая риск нарушений ритма и летального исхода [12]. Поэтому применение таких препаратов должно ограничиваться лишь острым периодом гипоперфузии и гипотонии, некорректируемой препаратами других классов.

Левосимендан — препарат, который обладает тремя основными свойствами: инотропным, вазодилатирующим и кардиопротективным. Период полувыведения равен 1-1,5 часам. Его клинические эффекты реализуются за счет образования активных метаболитов OR-1855 и OR-1896, действие которых сохраняется в течение 7-9 дней после прекращения 24-часовой инфузии. Инотропный эффект реализуется благодаря повышению чувствительности миофибрилл кардиомиоцитов к кальцию, что приводит к связыванию тропонина С с ионами кальция и формированию тропонин С-кальциевого комплекса. Это в свою очередь

приводит к увеличению сократимости миокарда, не вызывая нарушения диастолического расслабления. Вазодилатирующий эффект обусловлен открытием АТФ-чувствительных калиевых каналов на мембране гладких миоцитов сосудистой стенки, что снижает общее периферическое и легочное сосудистое сопротивление, и, соответственно, пред- и постнагрузку. В основе кардиопротективного эффекта левосимендана также лежит его влияние на открытие митохондриальных АТФ-чувствительных калиевых каналов [12].

В исследованиях REVIVE и SURVIVE — двух наиболее масштабных из проведенных на сегодняшний день исследований — при терапии левосименданом гипотензия возникала чаще, чем в группе плацебо, но не в группе добутамина. В группе левосимендана частота возникновения мерцательной аритмии была больше, чем в обеих группах сравнения. 90% пациентов получало левосимендан со скоростью 0,2 мг/кг/мин в течение первых 2 часов, из них 70-85% пациентам препарат продолжал вводиться с такой же скоростью в течение последующих 24 часов. При этом основным побочным эффектом левосимендана было развитие гипотензии (у 50% исследуемых) и аритмий. Данные клинических исследований указывают, что левосимендан необходимо использовать с осторожностью у пациентов с артериальной гипотонией, особенно в случае гиповолемии.

Инотропы могут также использоваться у пациентов с терминальной СН перед проведением временной механической поддержки кровообращения (МПК), долгосрочной МПК или трансплантацией сердца. Не рекомендуется длительное лечение инотропами пациентов, ожидающих трансплантацию. У них целесообразна длительная МПК. Длительное применение инотропов может быть паллиативным подходом для пациентов, не имеющих альтернативных вариантов лечения [2].

Новый селективный пероральный инотроп омекамтив мекарбил (ОМ) является активатором сердечного миозина, который улучшает сократимость миокарда у пациентов с ХСН. В исследовании GALACTIC-HF была установлена безопасность ОМ, в том числе отсутствие побочных влияний ОМ на функцию почек, уровень калия в сыворотке крови, АД или частоту сердечных сокращений (ЧСС) [13, 14]. Недавно управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) одобрило еще один новый препарат для лечения СН с низкой фракцией выброса (СНнФВ) — пероральный стимулятор растворимой гуанилатциклазы, увеличивающий биодоступность оксида азота, — верицигуат. В исследовании VICTORIA, в которое включались пациенты с ФВ ЛЖ <45%, после недавней госпитализации по поводу декомпенсации СН или после применения внутривенных диуретиков, было установлено, что препарат снижает смертность от сердечно — сосудистых событий и число госпитализаций по поводу СН [15].

В исследовании EMPEROR-Reduced показано снижение риска смерти из-за сердечно-сосудистых причин или госпитализации по поводу СН в течение 16 месяцев под влиянием эмпаглитозина в дозе 10 мг в день по сравнению с плацебо (соотношение 1:1) в группе

из 3730 пациентов с СН со сниженной фракцией выброса ЛЖ $\leq 40\%$ и повышенной концентрацией NT-proBNP [16]. Эмпаглифлозин снижал риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности на 30% (HR 0,70; 95% ДИ 0,58–0,85; $p < 0,001$). Кроме того, частота неблагоприятных почечных событий (необходимости хронического гемодиализа, или трансплантации почки, или стойкого снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации) снижалась на 50% в группе эмпаглифлозина (HR 0,50; 95% ДИ 0,32–0,77; $p < 0,01$). Цифры АД в группе эмпаглифлозина и плацебо составили $122,6 \pm 15,9$ и плацебо $121,4 \pm 15,4$ мм рт.ст. соответственно, доля пациентов с артериальной гипертонией — 1349 (72,4%) и 1349 (72,3%) соответственно. Информация о применении препарата при артериальной гипотензии не представлена.

В исследовании DAPA-HF дапаглифлозин у пациентов с СНнФВ с и без СД2 приводил к снижению массы тела (-0,7 кг через 4 месяца и -0,8 кг через 8 месяцев, соответственно, $p=0,14$) и систолического АД (-1,6 мм рт.ст. и -1,8 мм рт.ст. через 4 месяца, соответственно, $p=0,43$) [17]. В исследовании DAPA-HF одним из ключевых критериев включения было САД ≥ 95 мм рт.ст. У 1205 пациентов исходное САД < 110 мм рт.ст., у 981 $\geq$

110 < 120 ; у 1149 $\geq 120 < 130$; и у 1409 ≥ 130 мм рт.ст. Снижение САД с поправкой на плацебо по сравнению с исходным уровнем и сроком применения дапаглифлозина до 2 недель составило -2,54 (от -3,33 до -1,76) мм рт.ст. Пациенты с самым низким уровнем САД показывали более оптимистичные результаты в снижении числа декомпенсаций СН (на 100 человеко-лет) [ОР 20,6; 95% доверительный интервал (95% ДИ) 17,6-24,2], чем пациенты с самыми высокими цифрами САД (ОР 13,8; 95% ДИ 11,7- 16,4). Польза и безопасность дапаглифлозина были одинаковыми во всем диапазоне САД ($p=0,78$). Прекращение приема исследуемого препарата не отличалось между группами дапаглифлозина и плацебо по исследуемым категориям САД. Дапаглифлозин имел небольшое влияние на САД у пациентов с СНнФВ, превосходил плацебо по степени стабилизации течения СН и хорошо переносился во всем диапазоне САД у пациентов, включенных в DAPA-HF [17].

В целом ингибиторы SGLPT2 не увеличивают риск артериальной гипотонии у пациентов с СД2. Поэтому возможность возникновения гипотонии следует рассматривать в индивидуальном порядке, особенно у пациентов с низким АД в анамнезе, длительным СД2 или сопутствующими заболеваниями [18].

Таблица 2. Показания и противопоказания к трансплантации сердца [2].

Показания	Противопоказания
1. Терминальная стадия СН с тяжелыми симптомами, плохим прогнозом и отсутствием альтернативных вариантов лечения	1. Острый инфекционный процесс
2. Мотивированный, хорошо информированный и эмоционально стабильный пациент	2. Тяжелые заболевания периферических артерий или сосудов головного мозга
3. Высокая приверженность к лечению в период реабилитации после операции	3. Фармакологически необратимая легочная гипертензия (следует рассмотреть МПК у этих пациентов с последующей переоценкой выраженности легочной гипертензии)
	4. Злокачественные новообразования
	5. Необратимая почечная дисфункция (например, клиренс креатинина < 30 мл/мин)
	6. Системное заболевание с полиорганным поражением
	7. Другие серьезные сопутствующие заболевания с плохим прогнозом
	8. Предтрансплантационный ИМТ > 35 кг/м ² (рекомендуется снижение веса для достижения ИМТ < 35 кг/м ²)
	9. Употребление наркотиков, алкоголя
	10. Отсутствие условий для осуществления ухода за пациентом в послеоперационном периоде амбулаторно

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, МПК — механическая поддержка кровообращения (установка устройств для поддержания работы левого желудочка)

Table 2. Indications and contraindications to heart transplantation Patients to consider.

Indications	Contraindications
1. End-stage HF with severe symptoms, a poor prognosis, and no remaining alternative treatment options	1. Active infection
2. Motivated, well informed, and emotionally stable	2. Severe peripheral arterial or cerebrovascular disease
3. Capable of complying with the intensive treatment required postoperatively	3. Pharmacologic irreversible pulmonary hypertension (LVAD should be considered with subsequent re-evaluation to establish candidacy)
Contraindications	4. Cancer (a collaboration with oncology specialists should occur to stratify each patient as to their risk of tumour recurrence)
	5. Irreversible renal dysfunction (e.g. creatinine clearance 35 kg/m ² (weight loss is recommended to achieve a BMI)
	6. Systemic disease with multiorgan involvement
	7. Other serious co-morbidity with poor prognosis
	8. Pre-transplant BMI > 35 kg/m ² (weight loss is recommended to achieve a BMI
	9. Current alcohol or drug abuse
	10. Any patient for whom social supports are deemed insufficient to achieve compliant care in the outpatient setting

Note: LVAD — left ventricular assistant device, BMI — body mass index, HF — heart failure

Также при терминальной СН возможна внутриаортальная баллонная контрпульсация (ВАБК). Одноцентровое исследование (n=56) показало, что ВАБК обеспечивала клиническую стабилизацию у 57% пациентов перед проведением имплантации системы МПК [2].

Несмотря на достижения медикаментозной терапии терминальной СН, многим таким пациентам требуется трансплантация сердца (Таблица 2). Она значительно улучшает выживаемость, качество жизни и прогноз пациентов по сравнению с фармакотерапией. При ухудшении состояния пациента может потребоваться краткосрочное проведение МПК как «мост» к трансплантации сердца [2]. Основным ограничением трансплантации сердца является достаточно небольшой резерв донорских сердец, численность которого варьирует в зависимости от страны.

По данным регистра IRODAT за 2018 г., в России количество трансплантаций сердца составило 1,72 на 1 млн населения страны. Потребность в трансплантации сердца в России (2019 г.) у пациентов с СН составляла 900 человек, при этом было проведено 337 трансплантаций [18]. В 2020 году на статистику трансплантации сердца негативное влияние не могла не оказать пандемия COVID-19. Поскольку прогноз у пациентов с терминальной СН крайне неблагоприятный, они зачастую не доживают до трансплантации сердца. В связи с этим крайне актуален вопрос о медикаментозной терапии пациентов с терминальной СН во время нахождения в листе ожидания трансплантации сердца.

В данной статье описан случай ведения пациента с терминальной СНнФВ с тяжелой артериальной гипотонией в период нахождения в листе ожидания трансплантации сердца.

Описание клинического случая

В 2003 году в возрасте 25 лет у пациента был диагностирован врожденный порок сердца: двухстворчатый аортальный клапан с формированием тяжелой аортальной недостаточности. Пациент был госпитализирован в тяжелом состоянии в Институт кардиохирургии им. В.И. Бураковского Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева. При поступлении АД 105/50 мм рт. ст., ЧСС 90 ударов в минуту. По данным электрокардиографии (ЭКГ), ритм синусовый с ЧСС 64 в минуту, электрическая ось сердца (ЭОС) отклонена влево, признаки гипертрофии ЛЖ, неполная блокада левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ), диффузные изменения миокарда. При эхокардиографии (ЭХО-КГ): ФВ ЛЖ 30%, левое предсердие (ЛП) 4,6 см, конечно-систолический размер (КСР) ЛЖ 8,4 см, конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ 9,9 см, конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ 384 мл, конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ 552 мл, ударный объем (УО) ЛЖ 168 мл. Створки митрального клапана тонкие, подвижные, передняя митральная створка удлинена. Аортальный клапан: 2-х створчатый, створки не коаптируют, восходящая аорта 35 мм, на уровне синуса Вальсальвы 51–52 мм, дуга 30 мм, нисходящая

аорта 19 мм, фиброзное кольцо (ФК) 43–44 мм, аортальная регургитация III–IV. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП) выявило асцит, гепатомегалию (правая доля 143 мм, левая доля 55 мм). Проведена операция протезирования аортального клапана МИКС–27, перевязка ушка левого предсердия. При выписке рекомендован варфарин 6,25 мг в сутки под контролем международного нормализованного отношения (МНО), периндоприл 2 мг в сутки, спиронолактон 50 мг в сутки, гидрохлортиазид + триамтерен 25 мг+50 мг в неделю, на фоне чего отмечалось стабильное течение заболевания в течение 12 лет. ФВ ЛЖ увеличилась до 47%, КДР ЛЖ уменьшился до 9,2 см.

В 38 лет после острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) с катаральными явлениями и повышением температуры до 39 °С пациента стала беспокоить одышка при минимальной физической нагрузке, в покое, при разговоре, приступы удушья в ночное время. При эхокардиографии выявлено снижение ФВ ЛЖ до 23%.

С 39 лет отмечено нарастание клинической симптоматики, при обследовании выявлено увеличение размеров печени, повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 81 Ед/л, билирубина общего до 34 мкмоль/л, креатинина до 134 мкмоль/л, снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) (СКД–ЕП) до 61 мл/мин/1,73 м². По данным ЭХО–КГ функция протеза удовлетворительная, аортальная регургитация I степени, митральная регургитация III степени, КДР ЛЖ 9,1 см, КДО ЛЖ 458 мл, ФВ ЛЖ 19%, диффузное снижение сократимости левого желудочка, нарастание легочной гипертензии (систолическое давление легочной артерии СДЛА — 66 мм рт. ст.).

Несмотря на медикаментозное лечение в соответствии с клиническими рекомендациями, сохранялись жалобы на одышку при минимальной физической нагрузке и в покое, слабость, малопродуктивный кашель, отмечалось нарастание цитолиза (повышение АЛТ до 111 Ед/л), снижение функции почек в течение года. Несмотря на наличие показаний к сердечной ресинхронизирующей терапии (блокада левой ножки пучка Гиса, QRS–160 мс, ХСН IIБ стадии, IV ФК по NYHA, низкая ФВ ЛЖ (19%) на фоне оптимальной медикаментозной терапии) в рамках клинической апробации была имплантирована система модуляции сердечной сократимости. После этого улучшения клинической симптоматики не отмечалось, нередко наблюдалось снижение АД до 85/65 мм рт.ст., частые, до четырех в течение года, декомпенсации, требовавшие госпитализаций.

Через 9 месяцев после имплантации системы модуляции сердечной сократимости появились жалобы на тупые боли в эпигастриальной и мезогастральной областях, усиливающиеся при приеме пищи, тошноту, слабость, заподозрен хронический гастродуоденит, обострение панкреатита. Госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение. При поступлении состояние тяжелое. Невозможность самообслуживания в связи с одышкой. Масса тела 64 кг, рост 174 см, ИМТ = 21,14 кг/м². Отеки голеней до средней трети. Аускультативно дыхание везикулярное, ослаблено

в нижних отделах с обеих сторон, хрипов нет, ЧДД 16 в минуту. Тоны сердца ясные, выслушивается мелодия протеза. Ритм правильный с ЧСС 60 в минуту, АД 110/70 мм рт. ст. Язык сухой с белесоватым налетом. Живот обычной формы. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Перистальтика выслушивается. Стул регулярный, оформленный, без патологических примесей. Печень не увеличена, пальпируется нижний край нормальной эластичности, край закруглен.

В клиническом анализе крови патологии не выявлено. В биохимическом анализе крови зафиксировано повышение лактатдегидрогеназы общей (ЛДГ) — 492 МЕ/л (225–450), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) — 192 МЕ/л (9–39), альфа-амилазы — 268 МЕ/л (0–220), билирубина общего — 42,0 ммоль/л (1,7–20,5), билирубина прямого — 19,00 ммоль/л (0,86–5,00), креатинина 156,8 мкмоль/л (рСКФ (СКД–ЕП) — 46,88 мл/мин/1,73м²), аспаратаминотрансферазы (АСТ) — 89 МЕ/л (5–34), АЛТ — 58 МЕ/л (0–32); МНО 2,5. По результатам ультразвукового исследования органов брюшной полости (УЗИ ОБП) обнаружены диффузные изменения печени, поджелудочной железы, кранио-каудальный размер левой доли печени 104 мм, толщина — 53 мм, косой вертикальный размер правой доли — 148 мм, толщина — 105 мм, а также нормальные размеры, повышенная эхогенность, неоднородная структура поджелудочной железы. При эзофагогастро-дуоденоскопии (ЭГДС) выявлена картина поверхностного гастрита, недостаточность кардии, кандидоз пищевода. При ректосигмоколоноскопии органической патологии толстой кишки не выявлено.

По результатам обследования диагностирован хронический панкреатит в стадии обострения. Хронический поверхностный гастрит, обострение. В последующих анализах через 14 дней лечения отмечено снижение трансаминаз: АЛТ 81 Ед/л, АСТ 25 Ед/л, креатинин 134 мкмоль/л (рСКФ (СКД–ЕП) — 57, 08 мл/мин/1,73м²), билирубин общий 34,0 ммоль/л, калий 3,9 мкмоль/л.

На ЭКГ во время госпитализации в гастроэнтерологическое отделение зарегистрирован синусовый ритм с частотой 64 в минуту, отклонение электрической оси резко влево, желудочковая экстрасистола, блокада левой ножки пучка Гиса, нарушения реполяризации в V5–6, вероятно, за счет перегрузки левого желудочка (Рис. 1 А). Периодически — изменения, связанные с работой устройства модуляции сердечной сократимости (Рис.1Б).

При холтеровском мониторинге (ХМ ЭКГ), выявлен пакроксизм полиморфной желудочковой тахикардии по типу пируэт из 4 комплексов. В лечение добавлены амиодарон, калия аспарагинат и магния аспарагинат, на фоне которых отмечено усугубление слабости, пожелтение кожных покровов, тошнота, рвота. Препараты отменены.

При ЭХО — КГ выявлена удовлетворительная функция протеза, выраженная дилатация камер сердца, снижение систолической функции ЛЖ (18%), относительная недостаточность атриовентрикулярных клапанов.

Амбулаторно рекомендован прием варфарина 3,625 мг в сутки под контролем МНО (целевой уровень 2,5 — 3,5), спиронолактона 50 мг в сутки, карведилола 6,25 мг в сутки, торасемида 20 мг в сутки, эналаприла 2,5 мг в сутки. На фоне терапии в течение 2 месяцев значимого улучшения не отмечено.

Обсуждался вопрос о проведении сердечной ресинхронизирующей терапии с функцией дефибриллятора (СРТ–Д), но из-за технических сложностей на фоне системы модуляции сердечной сократимости, имплантация ресинхронизирующего устройства не была произведена.

Симптоматика, приведшая к госпитализации в гастроэнтерологическое отделение, расценена как декомпенсация СН с поражением печени, развитием гипоксического гепатита, поражением почек с развитием ХБП С3аА1. Через 2 месяца после выписки наблюдалось резкое ухудшение — сухой кашель, мокрота с прожилками крови. По результатам ЭХО–КГ: СДЛА 70 мм рт. ст.,

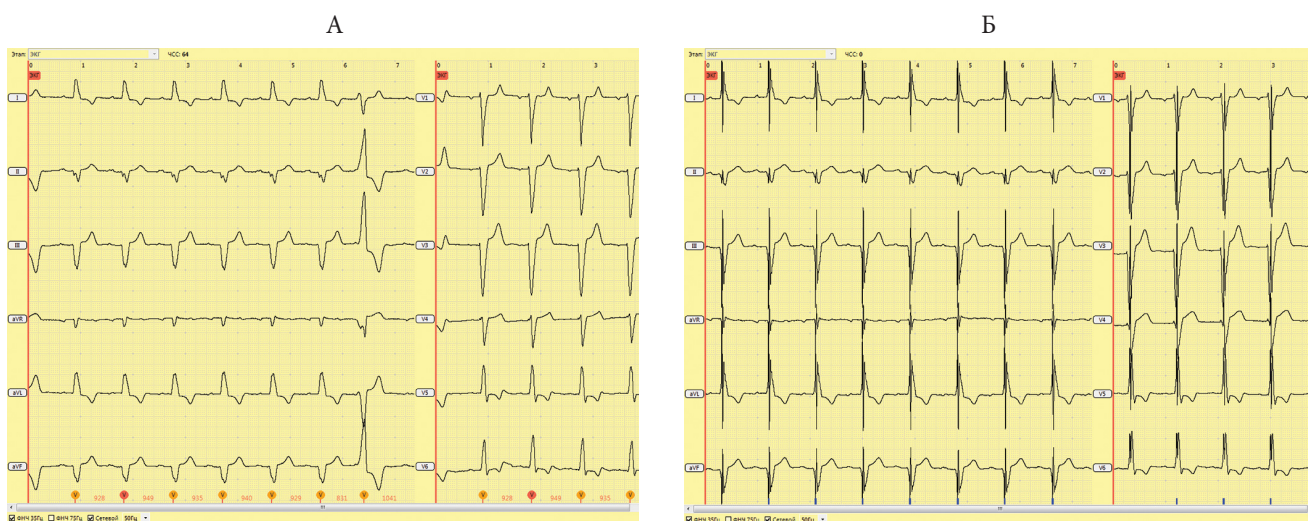
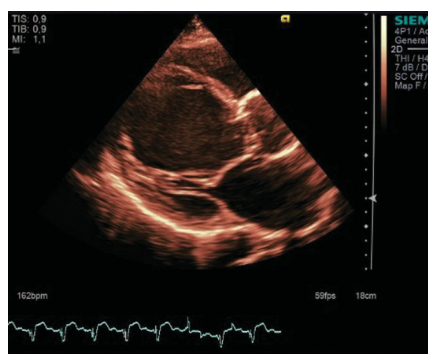


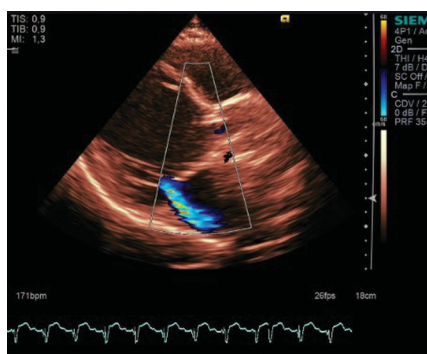
Рисунок 1. Электрокардиограмма

Picture 1. Electrocardiogram

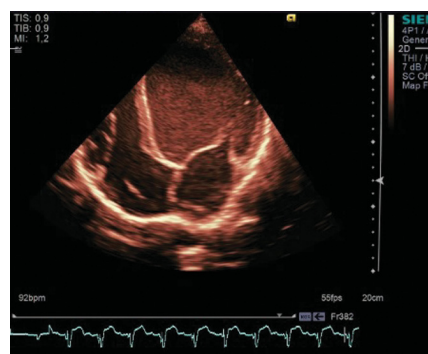


А — парастеральная позиция по длинной оси

A — parasternal position on the long axis

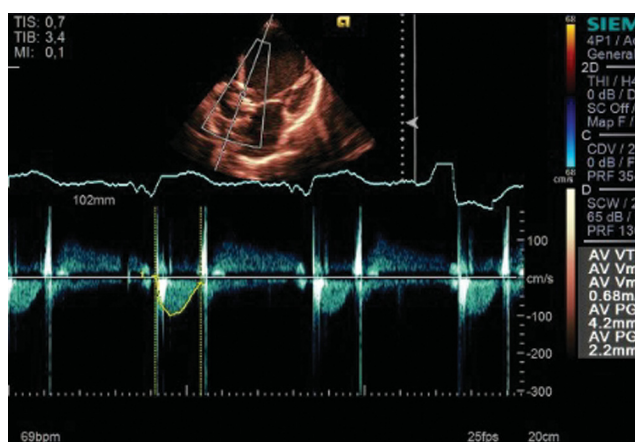


Б — митральная регургитация в парастеральной позиции по длинной оси
B — mitral regurgitation in the parasternal position along the long axis



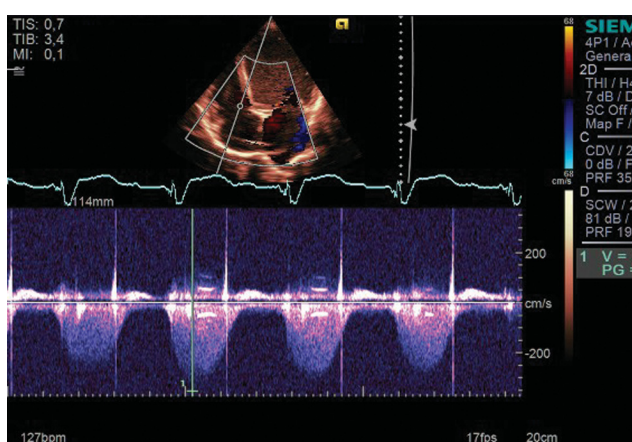
В — апикальная четырехкамерная позиция: дилатация левого желудочка, электрод оптимайзера в правых отделах

C — apical four-chamber position: dilatation of the left ventricle, the optimizer electrode in the right chambers



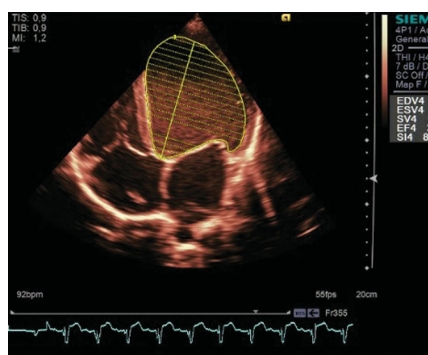
Г — градиент на аортальном протезе

D — gradient on the aortic prosthesis



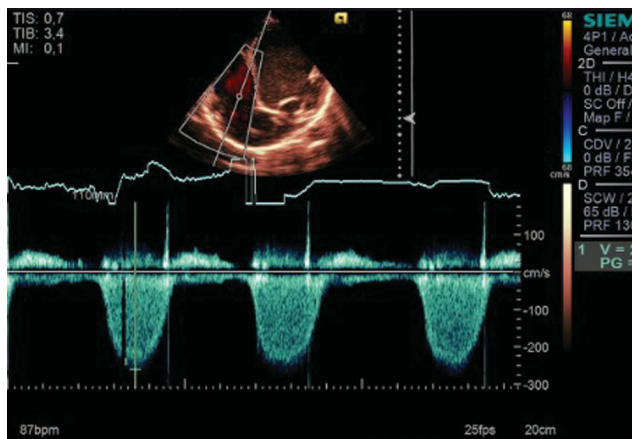
Ж — Максимальный градиент давления трехстворчатой регургитации 50,71 мм рт.ст.; систолическое давление в легочной артерии до приема сакубитрил/валсартана 70 мм рт.ст.

H — The maximal pressure gradient of tricuspid regurgitation is 50.71 mm Hg; systolic pressure in the pulmonary artery before taking sacubitril / valsartan is 70 mm Hg.



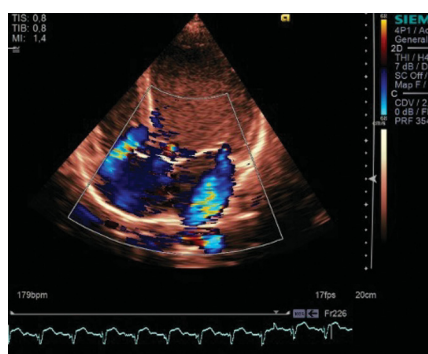
Д — конечный диастолический объем левого желудочка

E — Left ventricular end diastolic volume



З — Максимальный градиент давления трехстворчатой регургитации 27,47 мм рт.ст.; систолическое давление в легочной артерии через 2 месяца после приема сакубитрил/валсартана — 32 мм рт.ст.

I — The maximal pressure gradient of tricuspid regurgitation is 27.47 mm Hg; systolic pressure in the pulmonary artery after 2 months sacubitril / valsartan treatment 32 mm Hg



Е — митральная и трикуспидальная регургитация

F — mitral and tricuspid regurgitation

Рисунок 2. Эхокардиограммы от 2018 года

Picture 2. Echocardiograms from 2018

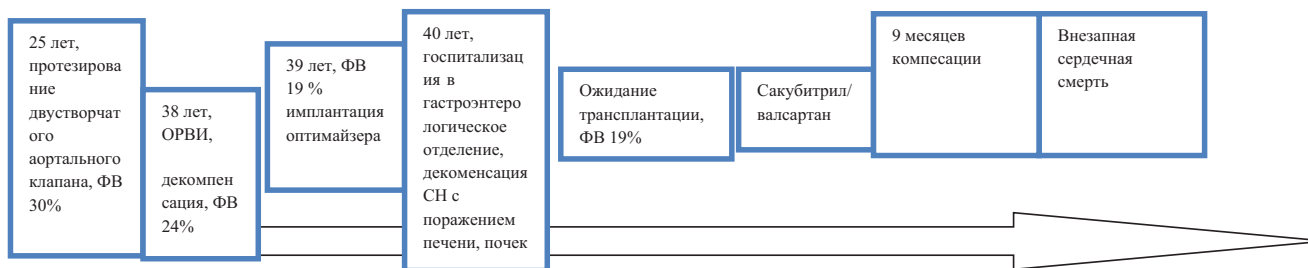
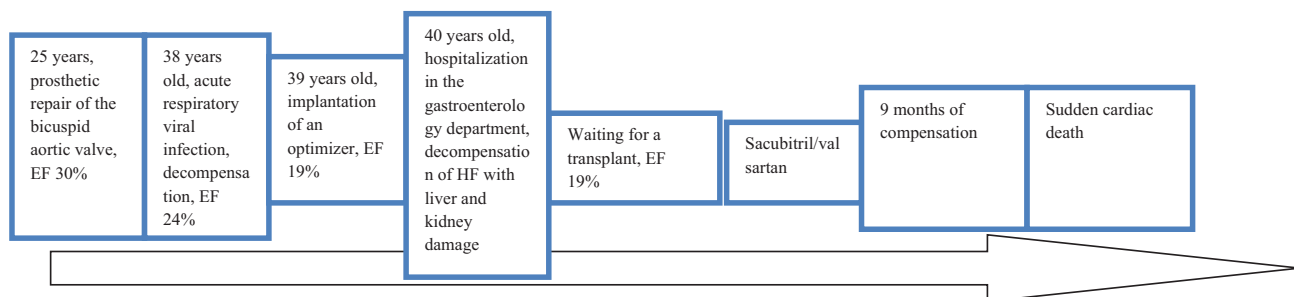


Рисунок 3. Хронологическая последовательность развития заболевания



Picture 3. Chronological sequence of the disease development

Note: EF — ejection fraction

ФВ 19%, КСО ЛЖ 371 мл, КДО ЛЖ 458 мл (Рис. 2). Пациент консультирован трансплантологом и поставлен в лист ожидания трансплантации сердца. С учетом неэффективности принимавшейся терапии и четырехкратными последовательными госпитализациями, обусловленными декомпенсациями ХСН, в течение предшествующего года, отменен эналаприл, и, несмотря на склонность к артериальной гипотонии, назначен сакубитрил/валсартан 12,5 мг в сутки [4, 5].

Через 1 месяц после назначения отмечено улучшение самочувствия, качества жизни, повышение толерантности к физической нагрузке, регресс симптомов и признаков сердечной недостаточности, снижение СДЛА до 53 мм рт.ст. В связи со снижением АД до 90/60 мм рт.ст. доза сакубитрил/валсартана уменьшена до 6,25 мг в сутки, продолжен прием карведилола 6,25 мг в сутки, варфарина 4,375 мг в сутки под контролем МНО, торасемида 20 мг в сутки, фуросемида 120 мг в сутки, спиронолактон заменен на эплеренон 50 мг в сутки. Через месяц для достижения эуволемии к терапии был добавлен гидрохлортиазид 25 мг в сутки, ацетазоламид 250 мг в сутки. На фоне указанной терапии удалось достичь компенсации СН, пациент стал вести активный образ жизни, общался с членами семьи и знакомыми, ездил на приусадебный участок.

Через 5 месяцев после начала приема сакубитрил/валсартана трансплантолог на основании клинической оценки пациента и результатов его клинико-биохимического мониторинга высказал сомнения в необходимости проведения трансплантации сердца, но при этом пациент продолжал находиться в листе ожидания данного вмешательства.

В течение 9 месяцев лечения пациент был стабилен, обслуживал себя, общался с семьей, выполнял работу по дому и в саду, после чего, несмотря на проводимую терапию, внезапно скончался (Рис. 3).

Обсуждение

Представлен случай прогрессирования СН у пациента после операции по поводу врожденного порока сердца (двустворчатый аортальный клапан) в течение 16 лет с выраженным снижением систолической функции ЛЖ до 19% и нарастанием ФК.

Описанная клиническая картина полностью соответствовала терминальной СН: не удавалось добиться стабилизации состояния, наблюдались частые эпизоды декомпенсации СН, потребовавшие 4 госпитализации в течение 12 месяцев, несмотря на лечение ИАПФ, диуретиками, АМКР.

Кроме того, у пациента в течение длительного времени отмечалась склонность к артериальной гипотонии. Несмотря на систолическое АД менее 100 мм рт.ст., как «терапия отчаяния» с целью улучшения течения СН и прогноза был назначен препарат из группы АРНИ сакубитрил/валсартан в минимальной дозе.

Эффективность сакубитрил/валсартана у пациентов с СН была оценена в многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы — PARADIGM-HF, включившем 8442 пациента с СН II — IV ФК и низкой ФВ ЛЖ, не требующих лечения внутривенными диуретиками, с уровнем САД более 100 мм рт.ст. Пациенты были рандомизированы в группы эналаприла 10 мг 2 раза в сутки и сакубитрила/валсартана в дозе 100 мг

2 раза в сутки с увеличением до 200 мг 2 раза в сутки. Исследование было досрочно прекращено в связи с явным преимуществом сакубитрил/валсартана по сравнению с прежним препаратом выбора лечения СН — эналаприлом, что проявлялось в снижении относительного риска смертности и частоты госпитализаций на 20% [1, 19].

Исследование PIONEER-HF показало, что доля пациентов, испытывающих симптоматическую гипотензию, не была достоверно выше при лечении АРНИ, чем при лечении эналаприлом (15% против 12,7%, $p=0,95$). Переход от ИАПФ к АРНИ оказывал значительное благоприятное влияние на симптомы, заболеваемость и выживаемость [1, 3].

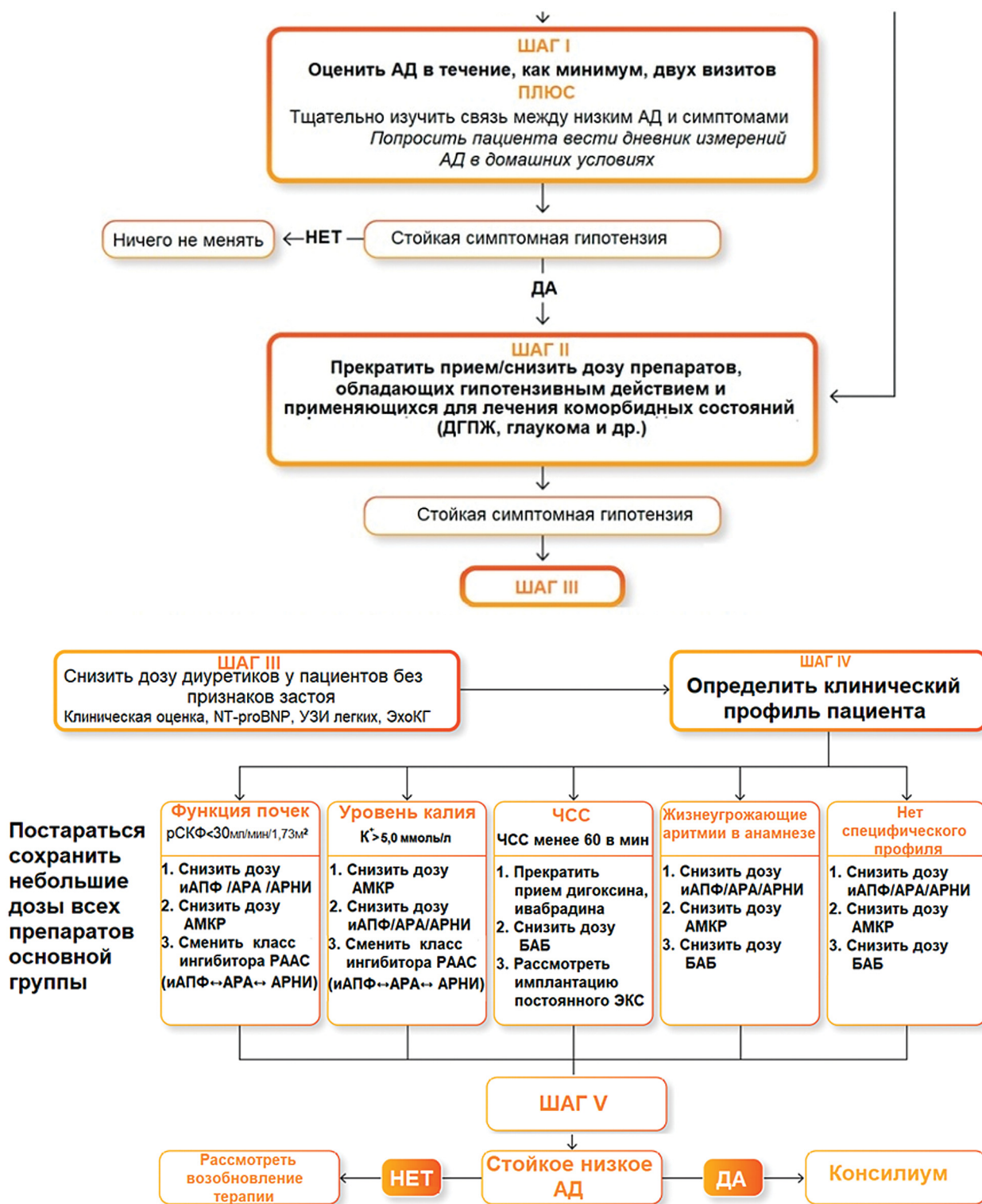
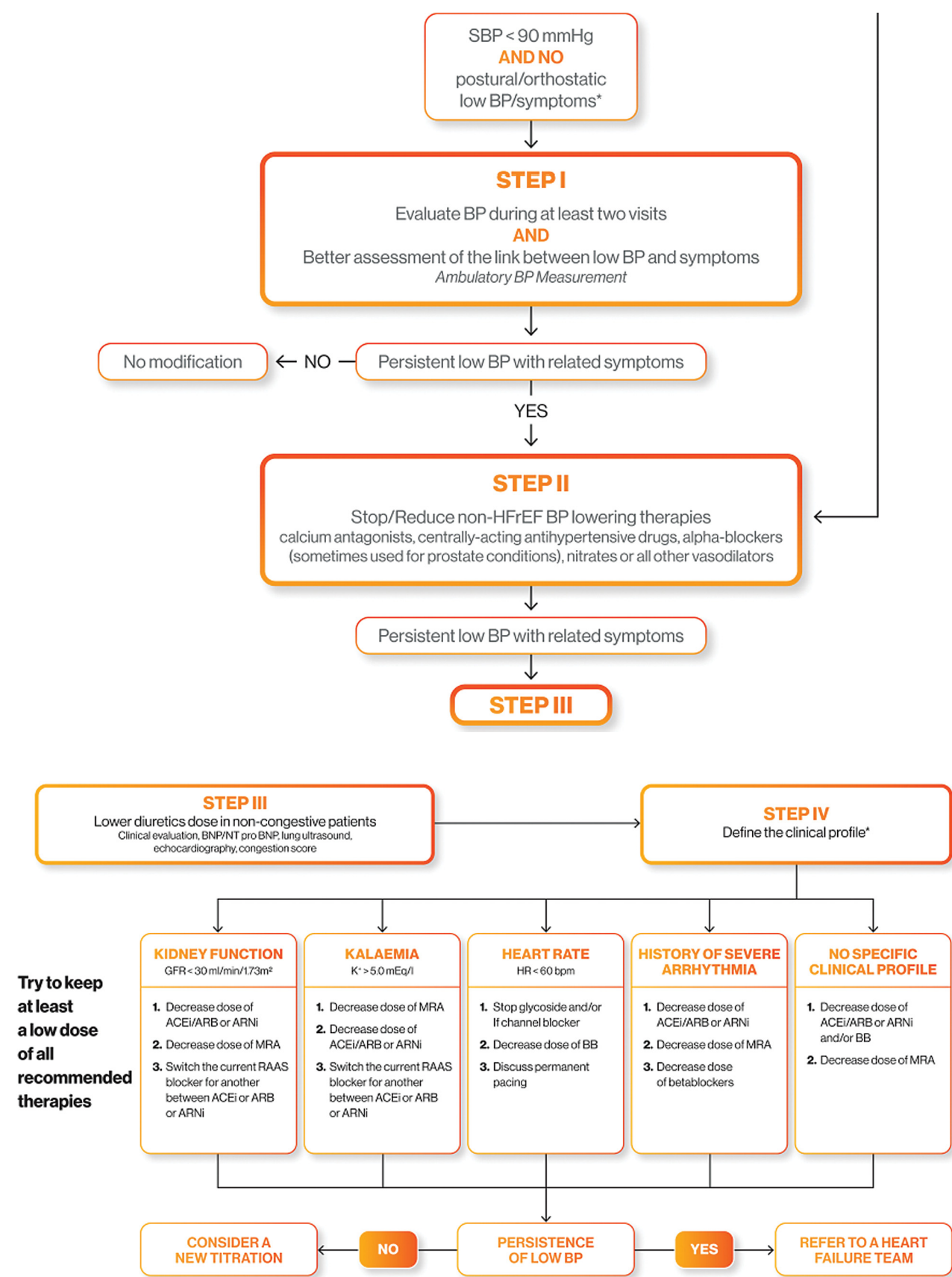


Рисунок 4. Пятиступенчатый алгоритм ведения пациентов с артериальной гипотензией [3]



Picture 4. Five-step algorithm for the management of patients with arterial hypotension [3]

Гипотензия является важным фактором, ограничивающим титрование препаратов для лечения СНнФВ в рутинной практике [3]. Имеются данные, что сакубитрил/валсартан обладает модулирующим эффектом на артериальное давление: у пациентов с исходно высоким АД снижает, а у пациентов с исходно низким АД — способен увеличивать его [1]. Применение сакубитрил/валсартана у пациентов с терминальной СН и тяжелой гипотензией в РКИ не изучалось [19, 20]. У хрупких пожилых пациентов, а также у пациентов с систолическим АД 100–110 мм рт. ст. рекомендуется начальная дозировка АРНИ 50 мг 2 раза в день и медленная титрация (6–8 недель) [3].

В данном клиническом случае, несмотря на наличие показаний к сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ–Д), пациенту была выполнена имплантация системы модуляции сердечной сократимости. Через 5 месяцев после этого наросли явления полиорганной недостаточности, ФВ ЛЖ не увеличивалась. В связи с этим пациент находился в листе ожидания трансплантации сердца, показанием к которой являлось наличие конечной стадии СН (выраженных изменений гемодинамики и тяжелых (необратимых) структурных изменений органов — мишеней: сердца, легких, сосудов, головного мозга, почек).

Замена эналаприла на сакубитрил/валсартан в данном случае явилась «терапией отчаяния», которая была назначена, несмотря на наличие артериальной гипотензии. На фоне применения «микродоз» (6,25 мг в сутки) препарата, улучшилось самочувствие и качество жизни пациента, удалось достичь компенсации СН и предотвратить госпитализации по поводу СН. Новые пероральные инотропы ОМ и верицигуат данному пациенту не рекомендовались в связи с недоступностью их в нашей стране.

Рабочей группой ESC в 2020 году разработан пятиступенчатый алгоритм медикаментозной терапии СНнФВ при наличии гипотензии (Рис. 4). В соответствии с ним, на первой ступени рекомендуется тщательный контроль АД и оценка взаимосвязи низких цифр АД с клинической симптоматикой. На второй ступени у пациентов с СН и артериальной гипотонией необходимо рассмотреть отмену блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК), альфа — блокаторов и др., принимаемых в связи с коморбидной патологией (глаукома, доброкачественная гиперплазия простаты и др.). На третьей ступени необходимо снизить дозу диуретиков. На четвертой ступени рассматривают снижение дозы/отмену основных групп препаратов для лечения ХСН в зависимости от клинического профиля пациента. При СКФ <30 мл/мин/1,73 м² и/или гиперкалиемии — отменяют ИАПФ/АРА/АРНИ/АМКР. При брадикардии — снижают дозу/отменяют ББ, дигоксин, рассматривают имплантацию электрокардиостимулятора. На пятой ступени определяют тактику ведения пациента консилиумом [3].

Попытки назначения ингибиторов SGLPT2 пациенту не проводились в связи с тем, что в период его ведения, показание ХСН для них не было зарегистрировано в нашей стране.

Заключение

Сакубитрил/валсартан является препаратом выбора для лечения пациентов с хронической СНнФВ II–IV ФК и должен быть использован в сочетании с другими препаратами (бета-блокаторы, антагонисты альдостерона) [1, 4, 21]. Представленный клинический случай демонстрирует опыт назначения сакубитрила/валсартана у пациента с терминальной сердечной недостаточностью, сопровождающейся тяжелой артериальной гипотонией, что позволило добиться стабилизации состояния на протяжении 9 месяцев. У пациентов с неэффективностью стандартной медикаментозной терапии СН, возможно аккуратное титрование дозы сакубитрила/валсартана под тщательным клинико-лабораторным контролем, что может увеличить шансы дожить до оперативного лечения у пациентов, находящихся в листе ожидания на трансплантацию сердца. Необходимы РКИ для изучения возможности назначения малых доз сакубитрил/валсартана у пациентов с гипотензией на фоне тяжелой СН с целью уменьшения выраженности клинической симптоматики и улучшения прогноза, возможно одновременно с новыми инотропами. В связи с немалым количеством пациентов с артериальной гипотонией целесообразно рассмотреть возможность выпуска сакубитрил/валсартана препарата в низких дозировках 25, 12,5 и 6,25 мг.

Вклад авторов:

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

Резник Е.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>):

ведение пациента, идея представления клинического случая, представление материалов для написания, редактирование, утверждение текста рукописи

Бычкова М.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3453-5914>):

написание рукописи текста, обзора литературы по теме

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

patient management, the idea of presenting a clinical case, providing materials for writing, editing, approving the text of the manuscript

Bychkova M.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3453-5914>):

writing a manuscript of a text, a review of the literature on the topic

Список литературы/ References:

1. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8-158. <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>
Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure:

- chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologia*. 2018;58(6S):8-158. <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>. [In Russian].
2. Crespo-Leiro M.G., Metra M., Lund L.H. et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018; 20(11):1505-35. doi: 10.1002/ehjhf.1236.
 3. Cautela J., Tartiere J.M., Cohen-Solal A. et al. Management of low blood pressure in ambulatory heart failure with reduced ejection fraction patients. *Eur J Heart Fail*. 2020; 22(8):1357-65. doi: 10.1002/ehjhf.1835.
 4. Geng Q., Yan R., Wang Z. et al. Effects of LCZ696 (Sacubitril/Valsartan) on Blood Pressure in Patients with Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cardiology*. 2020; 145(9): 589-98. doi: 10.1159/000507327.
 5. 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;21(10):1169-1186. doi: 10.1002/ehjhf.1531.
 6. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016; 37(27): 2129-200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
 7. Резник Е.В., Лазарев В.А., Калова М.Р. и др. Ведение больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом с позиций современных рекомендаций и в реальной клинической практике. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (5): 50–56. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200198. Reznik E.V., Lazarev V.A., Kalova M.R. et al. Management of patients with chronic heart failure and diabetes mellitus from the standpoint of modern recommendations and in real clinical practice. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (5): 50–56. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200198 [In Russian].
 8. Seferovic P.M., Petrie M.C., Filippatos G.S. et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018; 20(5): 853-72. doi: 10.1002/ehjhf.1170.
 9. Михайлов А.А. Хроническая артериальная гипотензия: возможности медикаментозной коррекции. *PMЖ*. 2004; 12(7): 468-70. Mikhailov A.A. Chronic arterial hypotension: possibilities of drug correction. *RMJ*. 2004; 12(7): 468– 470. [In Russian].
 10. Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть II): прогностическое значение, профилактика и лечение. *Архивъ внутренней медицины*. 2019;9(2):93-106. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-2-93-106>. Reznik E.V., Nikitin I.G. Cardiorenal syndrome in patients with heart failure as a stage of the cardiorenal continuum (part II): prognosis, prevention and treatment. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2019;9(2):93-106. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-2-93-106> [In Russian].
 11. Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть I): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология (обзор литературы). *Архивъ внутренней медицины*. 2019; 9(1): 5-22. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22. Reznik E.V., Nikitin I.G. Cardiorenal syndrome in patients with chronic heart failure as a stage of the cardiorenal continuum (part I): definition, classification, pathogenesis, diagnosis, epidemiology. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2019; 9(1): 5-22. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22 [In Russian].
 12. Nieminen M.S., Fruhwald S., Heunks L.M. et al. Levosimendan: current data, clinical use and future development. *Heart, lung and vessels*. 2013; 5(4): 227-45.
 13. Кошелева Н.А., Пономарева Е.Ю., Седов Д.С. Ведение пациента с терминальной хронической сердечной недостаточностью. *Клиническая медицина*. 2018; 96(3): 273–6. doi: <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2018-96-3-273-276>. Kosheleva N.A., Ponomareva E.Yu., Sedov D.S. Management of a patient with terminal chronic heart failure. *Klin. med*. 2018; 96(3): 273–276. doi: <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2018-96-3-273-276> [In Russian].
 14. Teerlink J.R., Diaz R., Felker G.M. et al. Omecamtiv Mecarbil in Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Rationale and Design of GALACTIC-HF. *JACC Heart Fail*. 2020; 8(4): 329-40. doi: 10.1016/j.jchf.2019.12.001.
 15. Armstrong P.W., Pieske B., Anstrom K.J. et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2020; 382(20): 1883-93. doi: 10.1056/NEJMoa1915928.
 16. Serenelli M., Bohm M., Inzucchi S.E. et al. Effect of dapagliflozin according to baseline systolic blood pressure in the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure trial (DAPA-HF). *Eur Heart J*. 2020; 41(36): 3402-18. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa496.
 17. Кобалава Ж.Д., Медовщиков В.В., Ешнихазов Н.Б. На пути к кватротерапии сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса: данные вторичных анализов DAPA-HR. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25(5): 3870. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3870. Kobalava Zh.D., Medovshchikov V.V., Eshniyazov N.B. On the way to quadrotherapy of heart failure with a low ejection fraction: data from secondary analyses of DAPA-HR Russian Journal of Cardiology. 2020; 25(5): 3870. doi:10.15829/1560-4071-2020-3870. [In Russian].
 18. International Registry in Organ Donation and Transplantation. [Electronic resource]. URL: <https://www.irodat.org/>. (Date of the application: 01.04.2021).
 19. Solomon S.D., Claggett B., Desai A.S. et al. Influence of Ejection Fraction on Outcomes and Efficacy of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) Trial. *Circ Heart Fail*. 2016; 9(3):e002744. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002744.
 20. Khder Y, Shi V., McMurray J.J.V. et al. Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure. *Handb Exp Pharmacol*. 2017; 243: 133-65. doi: 10.1007/164_2016_77.
 21. McMurray J.J., Packer M., Desai A.S. et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014; 371(11): 993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077.

О.Н. Денисов¹, Е.В. Ефремова^{*2}, А.А. Нафеев³

¹ — ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», Ульяновск, Россия

² — ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия

³ — ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ульяновской области», Ульяновск, Россия

СЛУЧАЙ ПОЛНОЙ АВ-БЛОКАДЫ У ПАЦИЕНТА С КЛЕЩЕВЫМ БОРРЕЛИОЗОМ

O.N. Denisov¹, E.V. Efremova^{*2}, A.A. Nafeev³

¹ — Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia

² — Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

³ — Center for Hygiene and Epidemiology in the Ulyanovsk Region, Ulyanovsk, Russia

A Case of Complete AV Blockade in Patient with Lyme Borreliosis

Резюме

Болезнь Лайма (клещевой боррелиоз) — инфекционное трансмиссивное природно-очаговое заболевание, имеющее склонность к хроническому и рецидивирующему течению с преимущественным поражением кожи, нервной системы, опорно-двигательного аппарата и сердца. Миокардиальное повреждение проявляется, как правило, поражением проводящей системы в виде атриовентрикулярной блокады различной степени, внутрижелудочковой блокады, дисфункции синоатриального узла. При несвоевременной диагностике и отсутствии этиотропного лечения клещевого боррелиоза может возникнуть хронизация поражения проводящей системы сердца и потребоваться имплантация электрокардиостимулятора.

Ключевые слова: болезнь Лайма, атриовентрикулярная блокада, клинический случай

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 12.08.2021 г.

Принята к публикации 12.11.2021 г.

Для цитирования: Денисов О.Н., Ефремова Е.В., Нафеев А.А. СЛУЧАЙ ПОЛНОЙ АВ-БЛОКАДЫ У ПАЦИЕНТА С КЛЕЩЕВЫМ БОРРЕЛИОЗОМ. Архив внутренней медицины. 2022; 12(2): 156-160. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-12-2-156-160

Abstract

Lyme disease (tick-borne borreliosis) is an infectious vector-borne natural focal disease that tends to a chronic and recurrent course with a predominant damage to the skin, nervous system, musculoskeletal system and heart. Cardiac features is manifested, as a rule, by a involvement of the conducting system as varying degrees of atrioventricular block, Bundle-branch block, dysfunction of the sinoatrial node. In case of untimely diagnosis and etiologic treatment of tick-borne borreliosis, chronic lesions of the cardiac conduction system may occurs and implantation of a pacemaker may be required.

Key words: Lyme disease, atrioventricular block, clinical case

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 12.08.2021

Accepted for publication on 12.11.2021

For citation: O.N. Denisov, Efremova E.V., Nafeev A.A. A Case of Complete AV Blockade in Patient with Lyme Borreliosis. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(2): 156-160. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-12-2-156-160

*Контакты: Елена Владимировна Ефремова, e-mail: lena_1953@mail.ru

*Contacts: Elena V. Efremova, e-mail: lena_1953@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7579-4824>

АВ-блокада — атриовентрикулярная блокада, ГУЗ — государственное учреждение здравоохранения, КДР — конечный диастолический размер, КФК — креатинкиназа, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ЛЖ — левый желудочек, СА-блокада — синоатриальная блокада, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ТТГ — тиреотропный гормон, ХМ ЭКГ — холтеровское мониторирование, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография

Введение

Болезнь Лайма (клещевой боррелиоз, хроническая мигрирующая эритема) представляет собой инфекционное трансмиссивное природно-очаговое заболевание, возбудителями которого являются грамотрицательные спирохеты рода *Borrelia*. Клещевой боррелиоз характеризуется преимущественным поражением кожи, нервной и сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата [1, 2]. За последнее время отмечается увеличение заболеваемости болезнью Лайма не только в России, но и в мире [1-3].

Инфицирование человека происходит преимущественно в результате присасывания зараженного иксодового клеща (в нашей стране основное эпидемиологическое значение имеют *Ixodes persulcatus* и *Ixodes ricinus*) в области шеи, груди, подмышечных впадин, паховых складок, т.е. в местах с тонкой кожей и обильным кровоснабжением. Прикрепление и присасывание к телу человека в большинстве случаев остаются незамеченными, так как слюна клеща содержит анестезирующие, сосудорасширяющие и антикоагулирующие вещества. Ощущение человеком саднения и зуда на месте присасывания возникает через 6 — 12 ч и позже. Раннее удаление клещей предотвращает инфицирование человека в случае нахождения инфекции в желудочно-кишечном тракте клеща [2]. Возможна передача возбудителя болезни Лайма через фекалии клеща при попадании их на кожу человека. Не исключаются случаи механической передачи при случайном раздавливании клещей при снятии с животных, а также алиментарный путь, реализующийся при употреблении в пищу сырого молока (преимущественно козьего) или молочных продуктов без термической обработки [2, 3].

От места внедрения возбудитель мигрирует с током лимфы и крови во внутренние органы, суставы, лимфатические узлы с возможным вовлечением в воспалительный процесс мозговых оболочек и вызывает каскад иммунопатологических реакций. Возбудитель способен длительно (более 10 лет) сохраняться в организме, преимущественно, в лимфатической системе. Иммуни-тет при болезни Лайма носит нестерильный характер с возможным повторным заражением через 5 — 7 лет [1, 2]. Существенное значение в патогенезе клещевого боррелиоза имеют процессы, связанные с накоплением специфических иммунных комплексов в синовиальной оболочке суставов, дерме, почках, миокарде.

В настоящее время от 0,3% до 4% случаев болезни Лайма происходят с вовлечением сердца, при этом у детей частота может достигать 30% [3, 4]. Миокардиальное повреждение проявляется, как правило, поражением проводящей системы в виде атриовентрикулярной (АВ) блокады различной степени (в 49% случаев — АВ-блокада третьей степени), внутрижелудочковой блокады, дисфункции синоатриального узла, удлинении

интервала QT, неспецифических изменений зубца Т. Миокардиты и перикардиты при болезни Лайма случаются гораздо реже [3-6].

В условиях реальной клинической практики, отсроченные органические поражения при болезни Лайма требуют настороженности и дифференциальной диагностики. Представляем описание клинического случая пациента с впервые выявленной полной АВ-блокадой — проявлением миокардиального поражения при болезни Лайма.

Описание клинического случая

Пациент Ш., 24 лет, 05.08.2019 г. поступил в отделение кардиохирургии и нарушений ритма сердца ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница» (УОКБ) с жалобами на слабость, головокружение и приступы потери сознания. Из анамнеза известно, что с 01.08.2019 г. пациент отмечал появление одышки и редкого пульса до 34 уд/мин, головную боль, дважды потерю сознания, рвоту и дискомфорт в эпигастральной области, эпизоды выраженного головокружения. С данными жалобами пациент обратился в ГУЗ «Чердаклинская центральная районная больница», где при электрокардиографическом (ЭКГ) исследовании была выявлена полная АВ-блокада, в связи с чем пациент переведен в УОКБ. Из эпидемиологического анамнеза известно об укусе клеща в мае 2018 г., произошедшего в районе проживания пациента (Чердаклинском районе), обнаруженного случайно при самоосмотре. За медицинской помощью пациент не обращался, клещ на анализ наличия инфицированности боррелиями не передавался, развития эритемы и повышения температуры пациент не отмечал.

При поступлении пациента Ш. на осмотре отмечалась неявная кольцевидная эритема на коже живота справа (диаметром 5 см) и на правом предплечье (диаметром 6 см) (рис. 1). Лимфатические узлы не пальпировались. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Частота дыхательных движений — 18 в минуту. Тоны сердца приглушены, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 40 в минуту, артериальное давление — 130 и 80 мм рт.ст. на обеих руках. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Периферических отеков нет.

В общем анализе крови от 05.08.2019 г. гемоглобин составил 134 г/л, эритроциты — $4,7 \times 10^{12}/л$, лейкоциты — $9,2 \times 10^9/л$ (нейтрофилы — 60,6%, лимфоциты — 25,6%, моноциты — 12,2%, эозинофилы — 1,2%, базофилы — 0,4%), тромбоциты — $185 \times 10^9/л$, СОЭ — 34 мм/ч (что обусловлено протекающим инфекционным процессом). В биохимическом анализе крови от 05.08.2019г. общий белок составил 65 г/л, альбумин — 36 г/л, мочевины — 4,8 ммоль/л, креатинин — 86,1 мкмоль/л,

аланинаминотрансфераза — 95 МЕ/л (более двух верхних границ нормы (< 41 МЕ/л) не является диагностически значимым), общий билирубин — 13 мкмоль/л, глюкоза — 4,84 ммоль/л, общий холестерин — 3,72 ммоль/л, калий — 4,4 ммоль/л, натрий — 140 ммоль/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) — 227 Ед/л (130 — 235 Ед/л), креатинкиназа (КФК) — 94,7 Ед/л (24–195 Ед/л), КФК-МВ — 8,5 Ед/л (< 171 Ед/л), тропонин — отрицательный. Анализ коагулограммы крови не выявил патологических отклонений: протромбиновое время составило 10,7 сек, активированное частичное тромбопластиновое время — 35,7 сек, международное нормализованное отношение — 0,95, фибриноген — 1,5 г/л.

Анализ крови на гормоны щитовидной железы от 01.07.2019 г. отклонений не выявил: тиреотропный гормон (ТТГ) составил 1,07 мкМЕ/л (0,3–4,2 мкМЕ/мл), тироксин свободный (Т4) — 14,93 пмоль/л (10,8–22,0 пмоль/л).

В анализе на С-реактивный белок от 05.08.2019 г. наблюдалось увеличение на фоне инфекционного процесса до 24 мг/мл. Впоследствии на фоне лечения С-реактивный белок снизился до 5 мг/мл от 13.08.2019 г.

Антитела к вирусу иммунодефицита человека, суммарные антитела к вирусу гепатита С (анти-HCV), поверхностный антиген вируса гепатита В (HBs Ag) в анализах от 06.08.2019 г. обнаружены не были.

В анализе сыворотки крови на антитела к клещевому боррелиозу (*Borrelia burgdorferi*) от 09.08.2019 г. наблюдались положительные титры Ig G — 2,142 Ед/л и Ig M — 3,223 Ед/л (референсные значения положительных результатов — более 1,11 Ед/л).

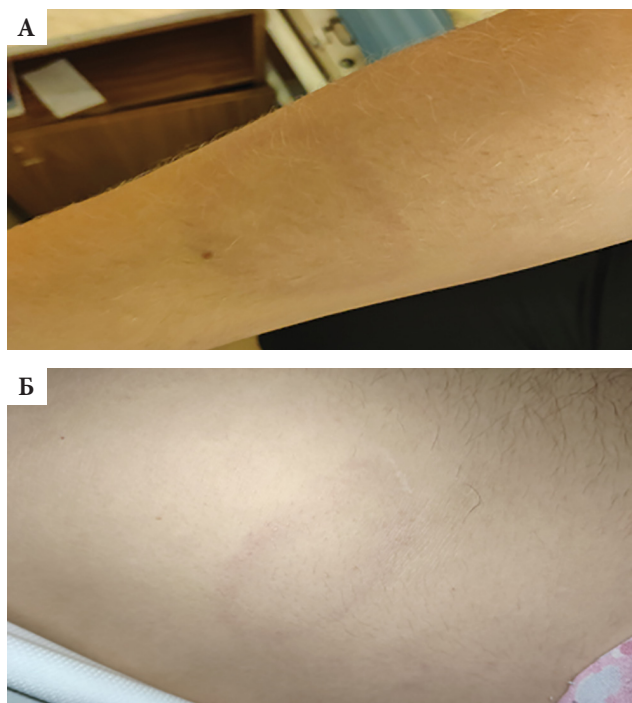


Рисунок 1. Кольцевидная эритема (А — на коже правого предплечья, Б — на коже живота)

Figure 1. Annular erythema (A — in the skin of the right forearm, B — in the skin of the abdomen)

По данным эхокардиографии от 05.08.2019 г. патологии выявлено не было: клапаны сердца не изменены, среднее давление в легочной артерии — 15,7 мм рт.ст., размер аорты в восходящем отделе составил 28 мм, конечный диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) — 58 мм, задняя стенка ЛЖ — 8 мм, межжелудочковая перегородка — 8 мм, фракция выброса ЛЖ — 74%; перикард не изменен; локальная сократимость не нарушена.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек от 05.08.2019 г. выявило увеличение печени в размерах за счет правой доли — 172 мм, левая доля составила 62 мм; структура органа мелкозернистая, эхогенность неравномерная, в 8 сегменте печени — кальцинат до 1 мм; портальная вена не расширена. Желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почки — без особенностей.

В результатах суточного холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ ЭКГ) от 05.08.2019 г. средняя ЧСС днем составила 44 уд/мин., ночью — 45 уд/мин. Циркадный индекс (ЦИ) — 98%, снижен ($< 120\%$), что характеризует «ригидный ритм». Минимальная ЧСС — 25 уд/мин. во время бодрствования. В течение мониторирования наблюдался синусовый ритм с полной АВ-блокадой со средней ЧСС 44 уд/мин. (от 28 до 73 уд/мин.). Зарегистрировано непатологическое количество желудочковых экстрасистол. Наблюдались 392 паузы с длительностью интервала RR до 2,9 с. Средний скорректированный интервал QT за сутки составил 416 мс (от 322 до 517 мс). Значимого удлинения скорректированного QT-интервала не зарегистрировано (рис. 2).

При проведении ХМ ЭКГ в динамике от 15.08.2019 г. наблюдался синусовый ритм, средняя ЧСС днем составила 60 уд/мин (43–120), средняя ЧСС ночью — 45 уд/мин (39–66). Зарегистрировано 15 одиночных желудочковых экстрасистол, 26 одиночных предсердных экстрасистол, 4 парные предсердные экстрасистолы, 4 групповые предсердные экстрасистолы. Максимальная пауза за счет синоатриальной (СА) блокады 2 ст. в ночное время — 2092 мс. В течение исследования регистрировалась АВ-блокада 1 ст., максимальный интервал PQ днем — 232 мс, ночью — 212 мс.

Пациент был консультирован инфекционистом (10.09.2019 г.), на основании жалоб, анамнеза, данных осмотра, лабораторного и инструментального исследования, установлен клинический диагноз «Болезнь Лайма (клещевой боррелиоз). Кардиальный вариант, хроническое рецидивирующее течение. Транзиторная полная АВ-блокада с синкопальными состояниями. В соответствии с клиническими рекомендациями [1] назначено лечение антибактериальными препаратами (доксикалин отечественного производства, 200 мг/сут, 14 дней).

На фоне лечения наблюдалась положительная динамика: при проведении ХМ ЭКГ через месяц АВ-проводение полностью восстановилось.

При проведении ХМ ЭКГ в динамике амбулаторно 19.09.2019 г. регистрировался синусовый ритм, средняя ЧСС днем составила 77 уд/мин (52–144), средняя ЧСС ночью — 54 уд/мин (47–75). Зарегистрировано

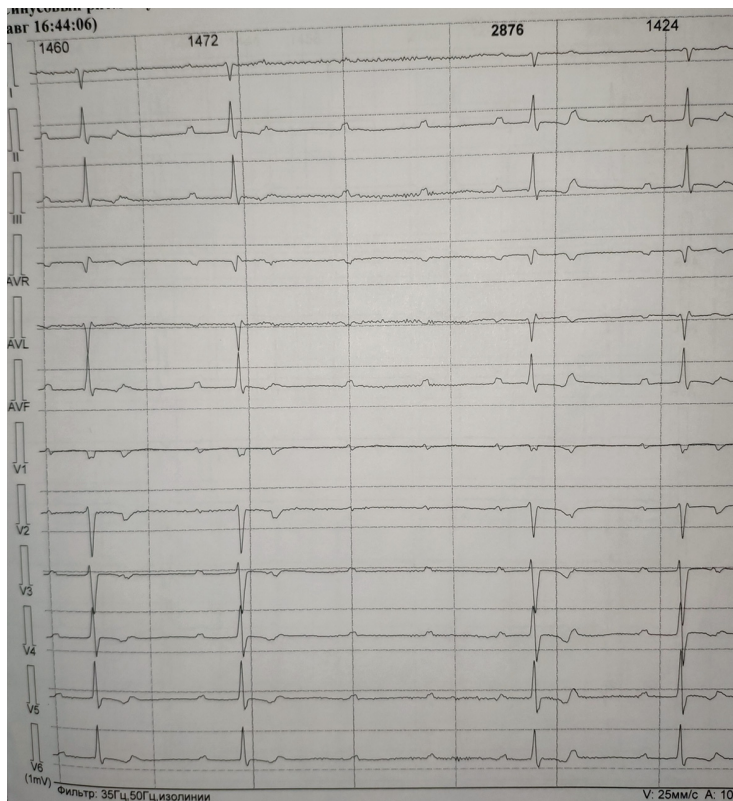


Рисунок 2. Результаты ХМ ЭКГ (05.08.2019). В течение мониторингирования наблюдался синусовый ритм с полной АВ-блокадой со средней ЧСС 44 уд/мин. (от 28 до 73 уд/мин.)

Figure 2. Results of 24-hour ECG monitoring (08.05.2019). Sinus rhythm with complete AV block was observed with an average heart rate of 44 beats / min. (from 28 to 73 beats / min.) during the monitoring

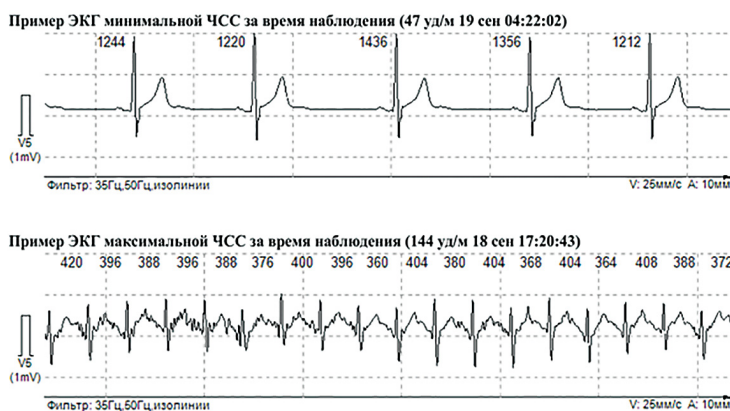


Рисунок 3. Результаты ХМ ЭКГ (19.09.2019). Наблюдался синусовый ритм со средней ЧСС днем 77 уд/мин. (52-144), ночью 54 уд/мин (47-75)

Figure 3. Results of 24-hour ECG monitoring (19.09.2019). Sinus rhythm was observed with an average heart rate of 77 beats / min. during the day (52-144), at night 54 beats / min (47-75)

52 одиночные желудочковые экстрасистолы, 1 парная мономорфная желудочковая экстрасистола, 5 одиночных предсердных экстрасистол, 4 паузы за счет СА-блокады 2 ст. в ночное время, максимальная пауза составила 1620 мс (рис.3).

В соответствии с клиническими рекомендациями пациент продолжает наблюдение у инфекциониста и терапевта по месту жительства в течение трех лет.

Обсуждение

Болезнь Лайма может впервые манифестировать спустя несколько месяцев и даже лет после инфицирования, когда наблюдаются клинические проявления и закономерности, характерные для хронической инфекции [1]. В представленном клиническом случае органические поражения появились через 4 месяца после укуса клеща.

Диагноз «Болезнь Лайма» можно считать обоснованным при наличии эпидемиологических данных (пребывания в эндемичном очаге в весенне-летний период, факта присасывания или напояния клеща, длительности инкубационного периода), мигрирующей эритемы вокруг места присасывания клеща, а также особенностей клинической картины и динамики развития, свойственных данному заболеванию [1, 2]. В связи с выраженным клиническим полиморфизмом, значительной долей безэритемных форм (46,4%) [7], заключительный диагноз подтверждается иммунологическими, молекулярно-генетическими исследованиями [8]. В клинической практике наиболее широко используется иммуноферментный анализ, позволяющий определить IgM и IgG антитела к клещевому боррелиозу (в сыворотке крови, ликворе, внутрисуставной жидкости) [1, 2].

У пациента в описанном клиническом наблюдении имелся эпидемиологический анамнез, при осмотре отмечалась кольцевидная эритема, имелись симптомы миокардиального поражения в виде нарушения проводимости. Также присутствовало лабораторное подтверждение диагноза — положительные титры антител к клещевому боррелиозу

Кардиальное поражение при Болезни Лайма в виде АВ-блокады как правило, обратимо и нормальная функция проводящей системы восстанавливается в течение нескольких дней (до недели) [9]. Однако, может возникать хронизация процесса при несвоевременной диагностике и отсутствии этиотропного лечения, а также быстрое прогрессирование поражения проводящей системы сердца, требующее интенсивной терапии [4-6].

Этиотропное лечение при болезни Лайма включает антибактериальную терапию

(тетрациклины, пенициллины, цефалоспорины) [1]. Для достижения максимальной эффективности и профилактики органических поражений требуется как можно более раннее назначение препаратов. При хронической форме рекомендованы повторные курсы антибиотикотерапии [1, 10].

Дифференциальная диагностика причин возникновения АВ-блокады и антибактериальная терапия в представленном клиническом случае предотвратила имплантацию электрокардиостимулятора, что зачастую (до 30%) требуется при отсутствии своевременного этиотропного лечения болезни Лайма [4, 5, 11]. Обращает внимание разработка шкалы, позволяющей заподозрить «Лайм-кардит» — The Suspicious Index in Lyme Carditis (SILC) score, включающей «конституциональные симптомы» (лихорадка, слабость, артралгии, одышка), эпидемиологический анамнез (пребывание в эндемичных очагах, укусы клеща), мужской пол, возраст моложе 50 лет, наличие мигрирующей эритемы. При умеренном и высоком риске согласно SILC проводится серологическое обследование на наличие болезни Лайма, а также эмпирическая антибиотикотерапия [4].

При наличии органических поражений диспансерное наблюдение за пациентами с верифицированным клещевым боррелиозом осуществляется 1 раз в 3 месяца в течение первого года, 1 раз в 4 месяца — в течение второго года и 1 раз в 6 месяцев — в течение третьего года. По клиническим показаниям осуществляются консультации узких специалистов, инструментальные методы обследования пациентов [1]. В нашем случае, учитывая кардиальный вариант болезни Лайма, пациенту рекомендовано наблюдение 1 раз в 3 месяца.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует необходимость настороженности клинициста в диагностике отсроченных органических поражений при болезни Лайма. Установленный диагноз и проведенное лечение позволили избежать имплантации электрокардиостимулятора молодому пациенту с кардиальным вариантом болезни Лайма. Однако, необходимо дальнейшее наблюдение, учитывая хронизацию заболевания.

Вклад авторов:

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

Денисов О.Н. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2216-5490>): дизайн, написание, редактирование текста и утверждение финального варианта статьи

Ефремова Е.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7579-4824>): дизайн, написание, редактирование текста и утверждение финального варианта статьи

Нафеев А.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3113-6018>): 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

Denisov O.N. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2216-5490>): design, writing, editing of the text and approval of the final version of the article

Efremova E.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7579-4824>): design, writing, editing of the text and approval of the final version of the article

Nafeev A.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3113-6018>): writing, editing the text and approval of the final version of the article

Список литературы/ References:

1. Международная ассоциация специалистов в области инфекций. Клинические рекомендации «Болезнь Лайма у взрослых» (утв. Минздравом России). 2016: 24 с.
International Association for Infection Specialists. Clinical guidelines «Lyme disease in adults» (approved by the Ministry of Health of Russia). 2016: 24 p. [in Russian]
2. Bush L.M., Vazquez-Pertejo M. T. Tick borne illness—Lyme disease. Dis Mon. 2018; 64(5): 195–212. doi: 10.1016/j.disamonth.2018.01.007.
3. Dubrey S.W., Mehta P.A., O'Connell S. Lyme disease and the heart in the UK. Br J Hosp Med (Lond). 2011; 72(11): 621–25. doi: 10.12968/hmed.2011.72.11.621.
4. Yeung C., Baranchuk, A. Diagnosis and Treatment of Lyme Carditis. Journal of the American College of Cardiology. 2019; 73(6): 717–726. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.035.
5. Лыгина Е.В., Мирошкин С.В. Клинический случай иксодового клещевого боррелиоза с развитием А-В блокады и имплантацией электрокардиостимулятора. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2017; 25(4): 586–592. doi: 10.23888/PAVLOVJ20174586-598.
Lygina E.V., Miroshkin S.V. Clinical case of ixodic tick-borne borreliosis with the development of A-V blockade and implantation of a pacemaker. Russian medical and biological bulletin named after academician I.P. Pavlova. 2017; 25(4): 586–592. doi: 10.23888 / PAVLOVJ20174586-598. [in Russian]
6. Van der Linde M.R., Crijns H.J., de Koning J. et al. Range of atrioventricular conduction disturbances in Lyme borreliosis: a report of our cases and review of other published reports. Br Heart J. 1990; 63(3): 162–8. doi: 10.1136/hrt.63.3.162.
7. Нафеев А.А., Бергельсон Т.М., Нафеева А.А. Эпидемиологические черты иксодового клещевого боррелиоза у детей в Ульяновской области. Детские инфекции. 2019; 18(4): 53–55. doi:10.22627/2072-8107-2019-18-4-53-55.
Nafeev A.A., Bergelson T.M., Nafeeva A.A. Epidemiological features of Ixodic tick-borne Borreliosis in children in the Ulyanovsk region Childhood infections. 2019; 18(4): 53–55. doi:10.22627/2072-8107-2019-18-4-53-55. [in Russian]
8. Базарный В.В., Корикина М.Ю., Волкова Л.И. и др. Оптимизация серологической диагностики Лайм-боррелиоза. Клиническая лабораторная диагностика. 2003; 12: 49–50.
Bazarniy V.V., Korikova M.Yu., Volkova L.I. et al. Optimization of serological diagnosis of Lyme borreliosis. Clinical Laboratory Diagnostics. 2003; 12: 49–50. [in Russian]
9. Costello J.M., Alexander M.E., Greco K.M. et al. Lyme carditis in children: presentation, predictive factors, and clinical course. Pediatrics. 2009; 123(5): e835–841. doi: 10.1542/peds.2008-3058.
10. Stanek G., Fingerle V., Hunfeld K.P. et al. Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. Clin Microbiol Infect. 2011; 17(1): 69–79. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03175.x.
11. Bratton R.L., Whiteside J.W., Hovan M.J. et al. Diagnosis and treatment of Lyme disease. Mayo Clin Proc. 2008; 83(5): 566–71. doi: 10.4065/83.5.566.

