

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

2022 год

Архивъ
• внутренней •
медицины

The Russian Archives
of Internal Medicine

TOM 12

№ 5



III Московский объединённый СЪЕЗД НЕФРОЛОГОВ

■ 1-2 / 12 / 2022



Столичная
Ассоциация
Врачей
Нефрологов

Уважаемые друзья!

**Столичная ассоциация врачей-нефрологов
приглашает вас на III Московский объединенный съезд нефрологов,
который пройдет в столице 1-2 декабря 2022 года.
Место проведения съезда - здание Правительства Москвы
(ул.Новый арбат, д. 36).**

Традиционно в научной программе съезда – обсуждение наиболее острых проблем нефрологии, в том числе диагностики и профилактики прогрессирования хронической болезни почек, вопросов оказания неотложной нефрологической помощи, организации работы нефрологической службы, междисциплинарного взаимодействия при оказании медицинской помощи пациенту.

В работе съезда примут участие ведущие эксперты в области клинической и фундаментальной нефрологии, а также терапии, кардиологии, эндокринологии, урологии, гематологии и др. специальностей.

Руководитель проекта Котенко Олег Николаевич, главный внештатный специалист нефролог Департамента здравоохранения города Москвы, руководитель Московского городского научно-практического центра нефрологии и патологии трансплантированной почки ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ», президент Столичной ассоциации врачей-нефрологов, к.м.н.

**Организаторы мероприятия обеспечили возможность
очного и онлайн-присутствия на мероприятии.**

**Трансляция всех заседаний съезда, с возможностью обратной связи,
пройдет на сайте www.imfd.ru.**

Следите за нашими обновлениями и рассылками.

**Организационно-технические вопросы,
дополнительная информация, пригласительные билеты и др.**

127055, Москва, ул. Сущевская, д. 25, стр. 1

Тел.: (495) 797-62-92, (499) 750-07-27 (многоканальные)

<http://www.imfd.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

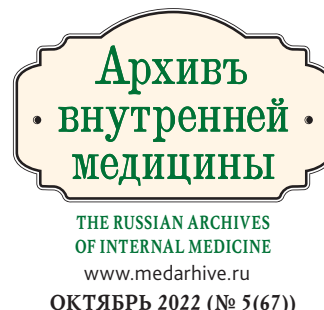
Адашева Татьяна Владимировна — д.м.н., профессор, МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)
Айнабекова Баян Алькеновна — д.м.н., профессор, АО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)
Ватутин Николай Тихонович — д.м.н., профессор, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького (Донецк, ДНР)
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 (Минск, Беларусь)
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, ДНР)
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)
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, д.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 05.10.2022 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 «Урал-Пресс Округ» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2022-5

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

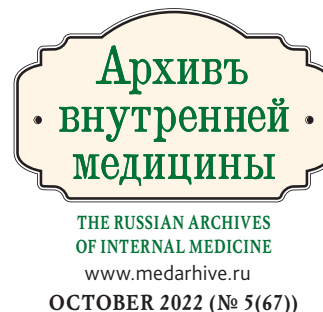
Tatiana V. Adasheva — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Bayan A. Ainabekova — Dr. Sci. (Med.), prof., Medical University of Astana (Astana, Kazakhstan)
Nikolai T. Vatutin — Dr. Sci. (Med.), prof., M. Gorky Donetsk National Medical University (Donetsk, DPR)
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. Zaugonlikova — 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, DPR)
Vadim I. Mazurov — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)
Victor V. Maleev — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, professor, the Central Research Institute for Epidemiology (Moscow, Russia)
Evgeny L. Nasonov — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, the Institute of rheumatology of the Russian Academy of Medical Science (Moscow, Russia)
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, Dr. 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 05.10.2022
 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 «Ural-Press Okrug» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2022-5

СОДЕРЖАНИЕ

ЛЕКЦИИ

Т.А. Гайдина, А.С. Дворников, П.А. Скрипкина

Паранеопластический синдром Лезера-Треля (Leser-Trélat): клинические проявления, диагностика и лечение 325

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

В.Н. Ларина, И.А. Корчагин

Консенсус европейских экспертов по ведению пациентов с ишемией с необструктивным поражением коронарных артерий при хроническом коронарном синдроме: возможности применения в амбулаторной клинической практике в России 330

Е.Г. Малаева, И.О. Стома

Возможности и перспективы модификации кишечного микробиома 341

Д.В. Гарбузенко

Патофизиологические предпосылки и терапевтический потенциал трансплантации фекальной микробиоты при тяжёлом алкогольном гепатите 352

К.А. Айтбаев, И.Т. Муркамилов, Ж.А. Муркамилова, Ф.А. Юсупов

Генная терапия болезней человека: последние достижения и ближайшие перспективы развития 363

А.С. Винокуров, А.Л. Юдин

Необратимые изменения лёгких в исходе повреждения при COVID-19 — размышления на тему и примеры лучевых изображений 370

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Н.Д. Кобзева, В.П. Терентьев, В.Д. Олейникова

Особенности прогнозирования сердечной недостаточности у пациентов с периферическим атеросклерозом в течение трехлетнего проспективного наблюдения 380

РАЗБОР КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

В.А. Сергеева, С.Н. Толстов, Е.Д. Сычкова

Клиническое наблюдение бессимптомной миксомы левого предсердия 389

Е.А. Лопина, А.Г. Душина, Р.А. Либис

Идиопатический гиперэозинофильный синдром. Клинический случай 394

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

T.A. Gaydina, A.S. Dvornikov, P.A. Skripkina

Paraneoplastic Leser-Trélat Syndrome: Clinical Manifestations, Diagnosis and Treatment 325

REVIEW ARTICLES

V. N. Larina, I.A. Korchagin

Consensus of European Experts on the Management of Patients with Ischemia with Non-Obstructive Coronary Arteries with Chronic Coronary Syndrome: Possibilities for Use in Outpatient Clinical Practice in Russia 330

E.G. Malaeva, I.O. Stoma

Possibilities and Prospects of Modification of the Intestinal Microbiome 341

D.V. Garbuzenko

Pathophysiological Prerequisites and Therapeutic Potential of Fecal Microbiota Transplantation in Severe Alcoholic Hepatitis 352

K.A. Aitbaev, I.T. Murkamilov, Zh.A. Murkamilova, F.A. Yusupov

Gene Therapy for Human Diseases: Recent Achievements and Near-Term Development Prospects 363

A.S. Vinokurov, A.L. Yudin

Irreversible Lung Transformation Resulting from Damage In COVID-19 — Discourses and Examples of CT Images 370

ORIGINAL ARTICLE

N.D. Kobzeva, V.P. Terentev, V.D. Oleinikova

Features of Prediction of Heart Failure in Patients with Peripheral Atherosclerosis during a three-year prospective follow-up 380

ANALYSIS OF CLINICAL CASES

V.A. Sergeeva, S.N. Tolstov, E.D. Sychkova

Clinical Observation of Asymptomatic Left Atrial Myxoma 389

E.A. Lopina, A.G. Dushina, R.A. Libis

Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome. A Clinical Case 394

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>

**Т.А. Гайдина*, А.С. Дворников, П.А. Скрипкина**

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

ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ЛЕЗЕРА-ТРЕЛЯ (LESER-TRÉLAT): КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

T.A. Gaydina*, A.S. Dvornikov, P.A. Skripkina

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Paraneoplastic Leser-Trélat Syndrome: Clinical Manifestations, Diagnosis and Treatment

Резюме

Осмотр кожного покрова — широкодоступный и простой метод обследования пациента, который, тем не менее, позволяет диагностировать системные нарушения и заболевания на ранних стадиях. Врач любой специальности может столкнуться в клинической практике с дерматологическими паранеопластическими синдромами, которые представляют собой группу кожных заболеваний, связанных со злокачественными новообразованиями, но не имеющих прямого отношения к первичной опухоли или ее метастазам. Своевременный анализ дерматологических паранеопластических синдромов позволяет заподозрить злокачественные опухоли, и срочно направить пациента к онкологу с целью ранней диагностики и лечения потенциально излечимого онкологического заболевания. В клинической практике достаточно часто встречается паранеопластический синдром Лезера-Треля (Leser-Trélat), который проявляется внезапным появлением множественных себорейных кератом (в основном, в области спины и живота) и увеличением их числа и размеров в течение небольшого промежутка времени (недели, месяцы). Лечение данного синдрома можно проводить как одновременно, так и после лечения основного злокачественного заболевания. Дерматологические паранеопластические синдромы требуют дальнейшего углубленного изучения для понимания патогенеза, создания четкой классификации и разработки алгоритмов действия врача.

Ключевые слова: паранеопластические синдромы, дерматологические паранеопластические синдромы, синдром Лезера-Треля, кератома, множественные себорейные кератомы

Конфликт интересов

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

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 31.01.2022 г.

Принята к публикации 08.06.2022 г.

Для цитирования: Гайдина Т.А., Дворников А.С., Скрипкина П.А. ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ЛЕЗЕРА-ТРЕЛЯ (LESER-TRÉLAT): КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(5): 325-329. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-5-325-329. EDN: JUVOZQ

Abstract

Examination of the skin is a widely available and simple method of examining the patient, which nevertheless allows you to diagnose systemic disorders and diseases in the human body at an early stage. A doctor of any specialty may encounter dermatological paraneoplastic syndromes in his practice, which are a group of skin diseases associated with malignant neoplasms, but not directly related to the primary tumor or its metastases. Timely analysis of dermatological paraneoplastic syndromes makes it possible to suspect malignant tumors that cause them and urgently refer the patient to an oncologist for the purpose of early diagnosis and treatment of a potentially curable oncological disease. In clinical practice, paraneoplastic Leser-Trélat syndrome is very common, which is manifested by the sudden appearance of multiple seborrheic keratomas (mainly in the back and abdomen) and an increase in their number and size over a short period of time (weeks, months). Treatment of this syndrome can be carried out both simultaneously and after treatment of the underlying malignant disease. Dermatological paraneoplastic syndromes require further in-depth study to understand the pathogenesis, create a clear classification and develop algorithms for the doctor's actions in case of their detection.

Key words: paraneoplastic syndromes, dermatological paraneoplastic syndromes, Leser-Trélat syndrome, keratoma, multiple seborrheic keratomas

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

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

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

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 31.01.2021

Accepted for publication on 08.06.2022

For citation: Gaydina T.A., Dvornikov A.S., Skripkina P.A. Paraneoplastic Leser-Trélat Syndrome: Clinical Manifestations, Diagnosis and Treatment. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(5): 325-329. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-5-325-329. EDN: JUV0ZQ

ДПС — дерматологические паранеопластические синдромы, СЛТ — синдром Лезера-Треля

Введение

Осмотр кожного покрова входит в протокол обследования пациентов у врачей подавляющего большинства специальностей и может указать на системные нарушения, происходящие в организме человека, включая недиагностированные злокачественные новообразования. Дерматологические паранеопластические синдромы (ДПС) представляют собой группу кожных заболеваний, связанных со злокачественными новообразованиями, но не имеющих прямого отношения к первичной опухоли или ее метастазам. Для врача любой специальности важно знать и уметь идентифицировать ДПС, чтобы как можно раньше заподозрить и диагностировать злокачественные опухоли, которые их вызывают.

Дерматологические паранеопластические синдромы

По данным исследователей ДПС встречаются примерно у 7-15 % пациентов онкологическими заболеваниями, при этом развитие ДПС может как предшествовать диагностике злокачественного новообразования, так и возникать на поздних стадиях онкологического процесса или быть первым признаком рецидива [1]. Своевременная диагностика и правильная интерпретация ДПС могут привести к более раннему выявлению злокачественных новообразований и увеличению продолжительности жизни пациентов.

Е. Hebra в 1868 году одним из первых предложил гипотезу о том, что внезапные изменения пигментации кожи могут быть связаны с наличием злокачественного процесса [2].

В 1976 году Helene Ollendorff Curth предложила критерии для анализа взаимосвязи дерматозов с другими заболеваниями, в том числе злокачественными опухолями внутренних органов. Критерии постановки ДПС по Curth представлены ниже:

1. Начало дерматоза должно совпадать с началом злокачественного заболевания.
2. Оба процесса развиваются параллельно.
3. Дерматоз не распознается как часть генетического синдрома.
4. Специфический дерматоз сопровождает специфическую опухоль.
5. Дерматоз редко встречается в общей популяции.
6. Существует высокая степень ассоциации дерматоза со злокачественным заболеванием [3, 4].

Чтобы предположить связь между дерматозом и злокачественным заболеванием не обязательно наличие всех шести критериев. Двух первых критериев достаточно, чтобы рассмотреть дерматоз как процесс, относящийся к злокачественной опухоли. Разделение на главные и второстепенные критерии для определения ДПС предложили Ortega-Loayza A.G. с соавторами в 2010 году [5].

Единой общепризнанной классификации ДПС не существует. Наиболее часто ДПС классифицируют по частоте выявления при определенных злокачественных новообразованиях, по клинико-морфологическому принципу, по известным этиологическим механизмам. Ряд отечественных авторов по частоте выявления при определенных злокачественных новообразованиях выделяет облигатные ДПС (почти всегда ассоциируются со злокачественными новообразованиями), факультативные (связь статистически предсказуема) и вероятные (частота у онкологических пациентов выше, чем в общей популяции) [6]. Зарубежные исследователи по частоте выявления при определенных злокачественных новообразованиях делят ДПС на две большие группы: облигатные и факультативные [7, 8]. Облигатные ДПС включают редкие дерматозы, возникновение которых всегда связано с наличием злокачественного новообразования. Факультативные ДПС включают более распространенные дерматозы различной этиологии, о появлении которых как паранеопластического процесса неоднократно сообщалось в литературе (Таблица 1) [8].

Синдром Лезера-Треля (Sign Leser-Trélat)

В практике врача общего профиля из облигатных ДПС достаточно часто встречается синдром Лезера-Треля (СЛТ), который проявляется внезапным появлением множественных себорейных кератом (в основном, в области спины и живота) и увеличением их числа и размеров в течение небольшого промежутка времени (недели, месяцы) [9]. Впервые синдром был описан французскими хирургами А. Leser и У. Trélat в 1880 году как появление множественных ангиом на коже при злокачественной висцеральной опухоли. В 1900 году Holander был первым, кто связал появление множественных себорейных кератом с наличием злокачественной висцеральной опухоли, но эпоним остался за Leser-Trélat [2]. В 1916 году Balo и Koprassi пришли к выводу, что онкологические процессы у пациентов с множественными себорейными

Таблица 1. Взаимосвязь облигатных и факультативных дерматологических паранеопластических синдромов со злокачественными новообразованиями
Table 1. Relationship of obligate and facultative dermatological paraneoplastic syndromes with malignant neoplasms

Облигатные дерматологические паранеопластические синдромы/ Obligate dermatological paraneoplastic syndromes	Связанные злокачественные новообразования/ Related malignancies
Акrokerатоз паранеопластический (синдром Базекса)/ Paraneoplastic acrokeratosis (Bazex syndrome)	Плоскоклеточный рак (язык, глотка, гортань, пищевод, желудок, легкие)/ Squamous cell carcinoma (tongue, pharynx, larynx, esophagus, stomach, lungs)
Паранеопластическая пузырчатка/ Paraneoplastic pemphigus	Хронический лимфолейкоз, болезнь Каслмана, тимомы/ Chronic lymphocytic leukemia, Castleman’s disease, thymoma
Чёрный акантоз/ Acanthosis nigricans maligna	Аденокарциномы желудочно-кишечного тракта/ Adenocarcinomas of the gastrointestinal tract
Гипертрихоз лагуинозный/ Hypertrichosis lanuginosa acquisita	Колоректальный рак, рак молочной железы, рак легких/ Colorectal cancer, breast cancer, lung cancer
Некротическая мигрирующая эритема/ Necrolytic migrating erythema	Глюкагонома, мелкоклеточный рак легких/ Glucagonoma, small cell lung cancer
Синдром Лезера-Трела/ Leser-Trélat Syndrome	Аденокарцинома желудка, рак толстой кишки, лимфопролиферативные заболевания/ Gastric adenocarcinoma, colon cancer, lymphoproliferative diseases
Факультативные дерматологические паранеопластические синдромы/ Facultative dermatological paraneoplastic syndromes	Связанные злокачественные новообразования/ Related malignancies
Извилистая ползучая эритема Гаммела/ Erythema gyratum repens	Плоскоклеточный рак (пищевод, желудок, легкие)/ Squamous cell carcinoma (esophagus, stomach, lungs)
Гангренозная пиодермия/ Gangrenous pyoderma	Острый миелоидный лейкоз, миелодиспластические синдромы/ Acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndrome
Синдром Свита/ Sweet-syndrome	Острый миелоидный лейкоз, рак шейки матки/ Acute myeloid leukemia, cervical cancer
Дерматомиозит/ Dermatomyositis	Рак яичников, легких и молочной железы/ Ovarian, lung and breast cancers
Пемфигоид слизистых оболочек/ Pemphigoid of mucous membranes	Аденокарцинома (толстая кишка, желудок, легкие)/ Adenocarcinoma (colon, stomach, lungs)
Экстрамаммарная болезнь Педжета/ Paget’s Extramammary disease	Рак мочеполовой и желудочно-кишечной областей/ Urogenital and gastrointestinal carcinomas
Приобретенный иктиоз/ Acquired ichthyosis	Лимфома Ходжкина, карцинома (легкие, яичники, матка)/ Hodgkin’s lymphoma, carcinomas (lungs, ovaries, uterus)

кератомами диагностируются в три раза чаще. На данный момент СЛТ описан при различных злокачественных заболеваниях, однако его патофизиология до конца не изучена. Доказано, что неопластические клетки могут секретировать факторы, подобные эпидермальному фактору роста EGF-α (Epidermal Growth Factor), изменяющие внеклеточный матрикс, стимулирующие рост кератиноцитов и способствующие образованию себорейного кератоза [10]. Также более высокие уровни трансформирующего фактора роста TGF-α были обнаружены в моче пациента с СЛТ и меланомой [11].

По данным отечественной и зарубежной литературы более 50 % злокачественных новообразований, ассоциированных с СЛТ, составляют аденокарциномы желудка [12], толстой кишки, прямой кишки [13] и молочной железы [14], однако СЛТ был описан исследователями и при других злокачественных новообразованиях, включая рак легких [15, 16], почек [17], меланому кожи [18], Т-клеточные лимфомы кожи [19]. В литературе описаны случаи, когда СЛТ развивался без ассоциации с какими-либо злокачественными новообразованиями [20], что ставит под сомнение принадлежность СЛТ к группе облигатных ДПС.

Основным клиническим проявлением СЛТ является внезапное появление или быстрое увеличение размера

и количества себорейных кератом, которые представляют собой веррукозные, четко очерченные бляшки различного цвета (от коричневого до черного), расположенные на коже груди, спины, конечностей, лице, животе (Рисунок 1).

Многочисленные себорейные кератомы на спине при СЛТ обычно располагаются симметрично, напоминая по узору «рождественскую елку», «брызги» или «капли дождя» [21]. Возраст пациентов с СЛТ может быть различным, однако средний возраст появления данного синдрома составляет около 61 года. Сообщения о связи СЛТ с полом или какой-либо расой отсутствуют [22]. Особую онконастороженность должны вызывать пациенты молодого возраста, которым не свойственен сенильный кератоз. Основной субъективной жалобой пациентов является зуд, но он не является обязательным. Дерматоскопическими признаками кератом являются: комедоноподобные отверстия, сосуды по типу шпилек для волос, церебриформные структуры, милиоподобные кисты, края «изъеденные молью», структуры по типу отпечатка пальца (Рисунок 2).

Лечение себорейных кератом проводится одновременно или после лечения злокачественного заболевания, с учетом того, что количество и размер кератом может уменьшиться на фоне проводимой терапии [23].

Оптимальный метод удаления кератом определяется индивидуально с учетом особенностей каждого пациента. Наиболее часто применяют хирургическое иссечение, электроэксцизию, криовоздействие, деструкцию неодимовым или CO_2 -лазером. Широко используется деструкция кератом CO_2 -лазером (Рисунок 3, 4). Данный метод позволяет минимизировать термическое

повреждение здоровой кожи и получить удовлетворительный эстетический результат. Допустимо применение аппликаций химиотерапевтическими средствами: 30 % проспидиновая мазь, 5 % 5-фторурациловая мазь, «солкодерм», коллодий, содержащий 10 % салициловой и молочной кислоты. Перспективно использование при множественных себорейных кератомах у лиц молодого



Рисунок 1. Множественные кератомы на теле женщины 68-летнего возраста с аденокарциномой прямой кишки. Синдром Лезера-Треля

Figure 1. Multiple keratomas on the body of a 68-year-old woman with rectal adenocarcinoma. Leser-Trélat syndrome



Рисунок 2. Дерматоскопическая картина себорейной кератомы представлена толстыми пигментными наслоениями коричневого цвета разной интенсивности с гиперпигментированными комедоноподобными отверстиями (увеличение $\times 20$)

Figure 2. The dermatoscopic picture of seborrheic keratoma is represented by thick brown pigment layers of varying intensity with hyperpigmented comedon-like holes (Magnification $\times 20$)



Рисунок 3. Макроснимок кератом на коже спины женщины

Figure 3. Macro photograph of keratomas on the skin of a woman's back



Рисунок 4. Макроснимок кожи спины женщины сразу после удаления кератом CO_2 -лазером

Figure 4. Micrograph of a woman's back skin immediately after removal of keratoma with a CO_2 -laser

возраста системных ретиноидов [24]. После удаления кератом пациентов с СЛТ необходимо наблюдать в течение длительного времени для исключения злокачественного процесса (Порядок диспансерного наблюдения за взрослыми с онкологическими заболеваниями, утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 4 июня 2020 г. N 548н.).

Заключение

Множественные себорейные кератомы могут встречаться в работе врача любой специальности, в том числе дерматовенеролога и врача общей практики. Важно иметь в виду, что СЛТ, в большинстве случаев, ассоциирован со злокачественным новообразованием и, следовательно, необходимо срочное направление пациента к онкологу с целью ранней диагностики и лечения потенциально излечимого онкологического заболевания. ДПС требуют дальнейшего углубленного изучения для понимания патогенеза, создания четкой классификации и разработки алгоритмов действия врача.

Вклад авторов

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

Гайдина Т.А. (ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8485-3294>): сбор и обработка материала, написание текста, редактирование, окончательное утверждение рукописи для публикации

Скрипкина П.А. (ORCID <https://orcid.org/0000-0003-2730-0938>): написание текста

Дворников А.С. (ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0429-3117>): обоснование и редактирование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации

Contribution of Authors

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

Gaydina T.A. (ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8485-3294>): collected the data and performed the analysis, wrote the paper, edited the manuscript

Skripkina P.A. (ORCID <https://orcid.org/0000-0003-2730-0938>): wrote the paper

Dvornikov A.S. (ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0429-3117>): edited the manuscript

Список литературы / References:

- Caccavale S., Brancaccio G., Agozzino M., et al. Obligate and facultative paraneoplastic dermatoses: an overview. *Dermatol Pract Concept*. 2018; 8(3): 191-197. DOI:10.5826/dpc.0803a09
- Silva J.A., Mesquita Kde C., Igreja A.C., et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. *An Bras Dermatol*. 2013; 88(1): 9-22. DOI:10.1590/s0365-05962013000100001
- Curth H.O. Skin lesions and internal carcinoma. *Cancer of the Skin*. 1976; 1308-1309.
- Didona D., Fania L., Didona B., et al. Paraneoplastic Dermatoses: A Brief General Review and an Extensive Analysis of Paraneoplastic Pemphigus and Paraneoplastic Dermatomyositis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(6): 2178. DOI:10.3390/ijms21062178
- Ortega-Loayza AG, Ramos W, Gutierrez EL, et al. Cutaneous manifestations of internal malignancies in a tertiary health care hospital of a developing country. *An Bras Dermatol*. 2010; 85(5): 736-742. DOI:10.1590/s0365-05962010000500026
- Барабанов А.Л., Бобко Н.В., Симчук И.И. Некоторые вопросы классификации, эпидемиологии, этиопатогенеза, диагностики паранеопластических дерматозов (обзор литературы и собственные данные). *Дерматовенерология. Косметология*. 2017; 3(4): 415-425.
Barabanau A., Babko N., Simchuk I. Some issues of classification, epidemiology, etiopathogenesis and diagnostics of paraneoplastic dermatoses. *Dermatovenerologiya. Kosmetologiya*. 2017; 3(4): 415-425. [In Russian].
- Caccavale S., Brancaccio G., Agozzino M., et al. Obligate and facultative paraneoplastic dermatoses: an overview. *Dermatol Pract Concept*. 2018; 8(3): 191-197. DOI:10.5826/dpc.0803a09
- Gualtieri B, Hertl M. Tumorerkrankungen an der Haut erkennen — paraneoplastische Hauterkrankungen. *Internist (Berl)*. 2020; 61(8): 860-868. DOI:10.1007/s00108-020-00831-y
- Daviti M., Lallas A. Leser-Trélat sign. *BMJ*. 2021; 374: n1966 DOI:10.1136/bmj.n1966
- Ehst B.D., Minzer-Conzetti K., Swerdlin A., et al. Cutaneous manifestations of internal malignancy. *Curr Probl Surg*. 2010; 47(5): 384-445. DOI:10.1067/j.cpsurg.2010.01.003
- Constantinou C., Dancea H., Meade P. The sign of Leser-Trélat in colorectal adenocarcinoma. *Am Surg*. 2010; 76(3): 340-341.
- Kirchberger M.C. Gastrointestinal: Eruptive seborrheic keratoses: sign of Leser-Trélat in gastric adenocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019; 34(12): 2058. DOI:10.1111/jgh.14727
- Dourmishev L.A., Draganov P.V. Paraneoplastic dermatological manifestation of gastrointestinal malignancies. *World J Gastroenterol*. 2009; 15(35): 4372-4379. DOI:10.3748/wjg.15.4372
- Aouali S., Bensalem S., Saddouk H., et al. Leser-Trélat sign preceding male breast cancer. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021; 72: 103065. DOI:10.1016/j.amsu.2021.103065
- Kaushik A., Kt S., Daroach M., Aggarwal D., et al. Eruptive seborrheic keratosis: A perilous clue. *Cleve Clin J Med*. 2021; 88(8): 428-430. DOI:10.3949/ccjm.88a.20124
- Asri H., Soualhi M. The sign of Leser-Trélat: think in the adenocarcinoma of the lung. *Pan Afr Med J*. 2018; 30: 270. DOI:10.11604/pamj.2018.30.270.16337
- Nyanti L., Samsudin A., Tiong I.K. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and Leser-Trélat syndrome as uncommon paraneoplastic manifestations of renal malignancy — a geriatric experience: a case report. *J Med Case Rep*. 2019; 13(1): 188. DOI:10.1186/s13256-019-2122-8
- Gori N., Esposito I., Del Regno L., et al. Leser-Trélat sign as a rare manifestation of cutaneous melanoma. *Dermatol Reports*. 2020; 12(1): 8665. DOI:10.4081/dr.2020.8665
- Alsaif F., Alkhayal F.A., Aldahash R., et al. Leser-Trélat Sign Presenting in a Patient with Relapsing Mycosis Fungoides. *Case Rep Oncol*. 2018; 11(2): 436-441. DOI:10.1159/000490527
- Turan E., Yesilova Y., Yurt N., et al. Leser-Trélat sign: does it really exist? *Acta Dermatovenerol Croat*. 2013; 21(2): 123-127.
- Bernett C.N., Schmieder G.J. Leser Trélat Sign. *Treasure Island (FL): StatPearls*. 2022. [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470554/>. (date of the application: 16.02.2022)
- Narala S., Cohen P.R. Cutaneous T-cell lymphoma-associated Leser-Trélat sign: report and world literature review. *Dermatol Online J*. 2017; 23(1): 13030/qt0w01b1t3.
- Nagata M, Otani S, Kanai Y, et al. Leser-Trélat sign improved after the resection of a tiny ground-grass nodule: a case report. *J Surg Case Rep*. 2021; 2021(6): rjab275. DOI:10.1093/jscr/rjab275.
- Скрипкин Ю.К., Мордовцев В.Н. Кожные и венерические болезни: руководство для врачей. М.: Медицина, 2014; Т.2: 569–583.
Skripkin Yu.K., Mordovtsev V.N. Skin and venereal diseases: a guide for physicians. M.: Meditsina, 2014; V.2: 569–583. [In Russian].

**В.Н. Ларина*¹, И.А. Корчагин^{1,2}**¹ — ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия² — ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова», Москва, Россия

КОНСЕНСУС ЕВРОПЕЙСКИХ ЭКСПЕРТОВ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЕЙ С НЕОБСТРУКТИВНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ: ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ В АМБУЛАТОРНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В РОССИИ

V.N. Larina*¹, I.A. Korchagin^{1,2}¹ — Pirogov Russian National Research Medical University² — Federal State Budgetary Scientific Institution «Izmerov Research Institute of Occupational Health», Moscow, Russia

Consensus of European Experts on the Management of Patients with Ischemia with Non-Obstructive Coronary Arteries with Chronic Coronary Syndrome: Possibilities for Use in Outpatient Clinical Practice in Russia

Резюме

В 2020 г. вышел консенсусный документ Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с ишемией миокарда, связанной с не-обструктивным поражением коронарных артерий. Основные положения нового документа ориентированы на выделение особой группы пациентов с хроническим коронарным синдромом и подозрением на вазоспастическую или микрососудистую стенокардию с целью рационализации и персонализации подхода к их ведению. Большая часть пациентов с установленной ишемией, при прохождении коронарной ангиографии не имеет гемодинамически значимой обструкции коронарных артерий. Коронарная микрососудистая дисфункция и эпикардальный вазоспазм, отдельно или в сочетании с атеросклеротическим поражением коронарных артерий сердца, являются причинами ишемии миокарда. При этом микроваскулярная дисфункция рассматривается в качестве значимого провоцирующего фактора развития рефрактерной стенокардии. Диагностика подобных состояний нередко затруднена, и поэтому для таких пациентов не назначается оптимальная терапия. Как следствие, эти пациенты имеют низкое качество жизни, что приводит к повторным госпитализациям, неблагоприятным сердечно-сосудистым исходам в краткосрочной и долгосрочной перспективе и значительной нагрузке на ресурсы здравоохранения. В статье рассматриваются возможности применения новых рекомендаций и консенсуса в диагностике и ведении таких пациентов в условиях амбулаторной клинической практики в России. На начальных этапах диагностики приоритет отдается неинвазивным методам исследования, для детального обследования проводится инвазивное обследование с фармакологической нагрузкой. При ведении пациентов используется пошаговая стратегия в зависимости от конкретной клинической ситуации. Препаратами первой линии антиишемической терапии остаются блокаторы кальциевых каналов или бета-блокаторы.

Ключевые слова: хронический коронарный синдром, вазоспастическая стенокардия, ишемия, микрососудистая дисфункция, рефрактерная стенокардия

*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>

Конфликт интересов

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

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 02.03.2021 г.

Принята к публикации 27.04.2022 г.

Для цитирования: Ларина В.Н., Корчагин И.А. КОНСЕНСУС ЕВРОПЕЙСКИХ ЭКСПЕРТОВ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЕЙ С НЕОБСТРУКТИВНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ: ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ В АМБУЛАТОРНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В РОССИИ. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(5): 330-340. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-5-330-340. EDN: CQVJCD

Abstract

In 2020, a consensus document of the European Society of Cardiology on the management of patients with myocardial ischemia with non-obstructive coronary arteries was released. The main provisions of the new document are aimed at identifying a special group of patients with chronic coronary syndrome and suspected vasospastic or microvascular angina in order to rationalize and personalize the approach to their management. Most patients with established myocardial ischemia do not have obstructive coronary arteries when undergoing coronary angiography. Coronary microvascular dysfunction and epicardial vasospasm, alone or in combination with obstructive coronary artery atherosclerosis, are the causes of myocardial ischemia. In this case, microvascular dysfunction is considered as a significant provoking factor in the pathogenesis of refractory angina pectoris. Diagnosis of such conditions is often difficult, and therefore the correct therapy is not prescribed for such patients. As a consequence, these patients have a poor quality of life, which leads to hospital readmissions, poor cardiovascular outcomes in the short and long term, and a significant burden on health care resources. The article discusses the possibilities of applying new recommendations and consensus in the diagnosis and management of such patients in outpatient clinical practice in Russia. At the initial stages of diagnosis, priority is given to non-invasive research methods; in-depth examination, carried out using invasive methods with a pharmacological testing. Patient management uses a stepwise strategy depending on the specific clinical situation. Calcium channel blockers or beta blockers remain the first line anti-ischemic therapy.

Key words: *chronic coronary syndrome, vasospastic angina, ischemia, microvascular dysfunction, refractory angina*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 02.03.2021

Accepted for publication on 27.04.2022

For citation: Larina V.N., Korchagin I.A. Consensus of European Experts on the Management of Patients with Ischemia with Non-Obstructive Coronary Arteries with Chronic Coronary Syndrome: Possibilities for Use in Outpatient Clinical Practice in Russia. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(5): 330-340. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-5-330-340. EDN: CQVJCD

АКШ — аорто-коронарное шунтирование, БРА — Блокаторы рецепторов ангиотензина II, БКА — болезнь коронарных артерий, БКК — блокаторы кальциевых каналов, ВСС — вазоспастическая стенокардия, ДЭ — дисфункция эндотелия, ЕОК — Европейское общество кардиологов, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКАГ — инвазивная коронароангиография, ИСНОПКА — ишемия с необструктивным поражением коронарных артерий, ИСОПКА — ишемия с обструктивным поражением коронарных артерий, КА — коронарные артерии, КРК — коронарный резерв кровотока, КМСД — коронарная микрососудистая дисфункция, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магниторезонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОКС — острый коронарный синдром, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ФРК — фракционный резерв кровотока, ХКС — хронические коронарные синдромы, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиограмма, Эхо-КГ — эхокардиография

В 2019 году Европейское общество кардиологов (ЕОК, the European Society of Cardiology, ESC) [1] опубликовало рекомендации по диагностике и ведению пациентов с «хроническими коронарными синдромами» (ХКС), с предложением использовать этот термин вместо ранее используемого — «стабильное течение болезни коронарных артерий (БКА)». В дискуссионной статье, посвященной этим рекомендациям [2] были отмечены вопросы, которые требуют широкого врачебного обсуждения и согласования, и проблемы, препятствующие применению этих рекомендаций в российской клинической практике. В 2020 году вышел консенсусный документ «An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary

Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group» [3], представляющий собой обобщённую точку зрения экспертов Европейской Ассоциации по чрескожным сердечно-сосудистым вмешательствам, Рабочей группы по коронарной патофизиологии и микроциркуляции при поддержке исследовательской международной группы по коронарным вазомоторным расстройствам о важности ишемии связанной с необструктивным поражением коронарных артерий (ИСНОПКА). В данном документе отмечено, что среди лиц, которым проведена инвазивная коронароангиография (ИКАГ) по поводу стенокардии

(или безболевого ишемии), ишемия, связанная с не-обструктивным поражением коронарных артерий, встречается примерно у 70 % пациентов, при этом чаще среди женщин (50–70 %), чем среди мужчин (30–50 %). ИСНОПКА (по мнению экспертов) не является доброкачественным состоянием и связана с высокой частотой нежелательных явлений и ухудшением качества жизни. Своевременная диагностика ИСНОПКА нередко затруднена, что сопряжено с несвоевременным выбором адекватного специфического лечения.

Термины, использованные в консенсусных документах, не относятся к «вторичной» ишемии/стенокардии, вызванной такими заболеваниями, как кардиомиопатии (гипертрофическая, дилатационная), миокардит, аортальный стеноз, инфильтративные заболевания сердца, системные воспалительные или аутоиммунные заболевания — системная красная волчанка, ревматоидный артрит, нарушения функции тромбоцитов / коагуляции, тактика ведения которых (при отсутствии сопутствующего атеросклеротического поражения коронарных артерий (КА)) отличается от тактики ведения пациентов с нарушением кровотока по коронарным артериям.

Кроме того, в обоих консенсусных документах нет четкого определения, что же такое ишемическая болезнь сердца (ИБС), сам термин заменен на ИСНОПКА и ишемию с обструктивным поражением коронарных артерий (ИСОПКА) с выделением клинических особенностей течения, которые, впрочем, не являются диагностическими критериями и позволяют только предположить поражение коронарных артерий и/или микроциркуляторного русла.

Несмотря на то, что в настоящее время функции и возможности врача-терапевта, врача общей практики не позволяют использовать предлагаемые положения двух консенсусных документов, цель данной статьи — кратко представить основные позиции двух документов и возможности их применения в амбулаторной клинической практике в России. В статье также будут рассмотрены вопросы тактики ведения пациентов с ишемией, связанной с необструктивным и обструктивным атеросклеротическим поражением КА.

Основные положения нового документа ориентированы на выделение особой группы пациентов с хроническим коронарным синдромом и подозрением на вазоспастическую или микрососудистую стенокардию с целью рационализации и персонификации подхода к их ведению.

- В первую очередь, авторы определяют само понятие ИСНОПКА, а также методы исследования, позволяющие установить данное состояние, т.е. исключить обструкцию КА и вместе с чем подтвердить ишемию миокарда. Для этого предпочтение отдается неинвазивным методам обследования.
- Во-вторых, в консенсусе выделяются «эндотипы» ИСНОПКА в зависимости от уровня и характера поражения КА, приводятся их диагностические критерии с использованием интервенционных методов исследования.

- Наконец, на основе полученных данных о наличии факторов риска, типа поражения коронарного русла, сопутствующих заболеваний и особенностей пациента, предлагается выбрать оптимальную тактику ведения.

По мере внедрения в амбулаторную практику новых возможностей и методов инструментального исследования, подобный сценарий по выявлению и ведению пациентов с ИСНОПКА способен улучшить качество жизни пациентов, а также замедлить дальнейшее непрерывное прогрессирование ишемической болезни сердца (болезни коронарных артерий). Именно перед врачом первичного звена изначально стоит задача заподозрить необструктивное поражение КА и осуществить верную маршрутизацию пациента для более детальной диагностики. Кроме того, целью врача-терапевта является дальнейший контроль над симптомами и течением заболевания, основанный на принципах доказательной медицины.

Ишемия миокарда является многофакторным процессом и может носить как структурный, так и функциональный характер. На уровне эпикардиальных КА структурными причинами являются атеросклеротическое поражение сосудов (локальное или диффузное) и миокардиальный мышечный «мостик»; функциональными — эпикардиальный вазоспазм. Среди лиц с локальным и/или диффузным (обструктивным или необструктивным) поражением КА, коронарная микрососудистая дисфункция (КМСД) и сосуда эпикардиальная дисфункция (спазм) являются самостоятельным или дополнительным патофизиологическим механизмом ишемии.

На микрососудистом уровне выделяют два «эндотипа»: структурное ремоделирование микроциркуляторного русла и функциональную дисрегуляцию артериол. Ключевым звеном в патогенезе КМСД является дисфункция эндотелия (ДЭ) и локальное воспаление сосудистой стенки, с повышением провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкин-6) и гиперпродукцией эндотелина-1 [4]. Другими словами, микрососудистая дисфункция может быть в результате структурных, функциональных или и тех, и других изменений.

Структурное ремоделирование коронарного микроциркуляторного русла связано со снижением микроциркуляции и нарушением доставки кислорода. Обычно это обусловлено собственно внутренним ремоделированием коронарных артериол с последующим увеличением соотношения толщины стенки сосуда к просвету, потерей плотности капилляров миокарда (разрежение капилляров) или обоими механизмами.

Функциональная дисрегуляция артериол обычно развивается в артериолах среднего и крупного калибра, с превалированием последующей вазодилатации, опосредованной кровотоком.

Спазм эпикардиальных сосудов обычно возникает в результате гиперреактивности эпикардиального сосуда сегмента, особенно на фоне вазоконстрикторных стимулов, среди которых курение, приём медикаментозных препаратов, повышение артериального

давления, воздействие холода, эмоциональный стресс и гипервентиляция. Выраженный коронарный спазм может также возникнуть на фоне аллергических реакций (например, синдром Коуниса) [5, 6].

Первичная и неспецифическая гиперреактивность гладкой мускулатуры коронарных сосудов постоянно наблюдается у пациентов с вариантной стенокардией и, по-видимому, является ключевым компонентом спазма эпикардиальных сосудов. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что эндотелиальная дисфункция способствует запуску спазма в предрасположенных к этому коронарных сегментах [7].

Клинические варианты ХКС и ИСНОПКА

Согласно мнению экспертов ЕОК хронические коронарные синдромы представлены следующими клиническими вариантами («сценарии», ситуации): 1) пациенты с подозрением на БКА, симптомами стабильной стенокардии и/или одышкой; 2) пациенты с развитием сердечной недостаточности или дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и подозрением на БКА; 3) пациенты со стабильным состоянием (с симптомами или без симптомов) менее чем через 1 год после острого коронарного синдрома (ОКС) или недавней реваскуляризации; 4) пациенты через 1 год после первоначального диагноза или реваскуляризации (с наличием или без симптомов); 5) пациенты со стенокардией и подозрением на вазоспазм или микрососудистое поражение; 6) лица, у которых при скрининге выявляется бессимптомная БКА. Драпкина О.М. и соавт. [2] отмечают, что таких сценариев в клинической практике значительно больше, и предлагаемые варианты не позволяют адекватно учитывать случаи болезни, вести регистровые наблюдения и оптимально выбирать тактику ведения. В то же время следует полностью согласиться с тем, что «сценарии» могут пересекаться друг с другом, переходя из одного клинического варианта в другой.

В рассматриваемых рекомендациях 2019 года одну из форм ХКС эксперты ЕОК связывают со спазмом коронарных артерий и/или дисфункцией мелких сосудов, вероятно, что в новом консенсусном документе по ИСНОПКА выделен именно этот вариант ХКС, который нередко встречается в амбулаторной практике.

По аналогии с клиническими рекомендациями по ведению пациентов с ХКС 2019 года, эксперты, представившие консенсусный документ по ИСНОПКА, также предлагают рассматривать несколько её клинических вариантов:

- Эпикардиальная вазоспастическая стенокардия (ВСС, стенокардия Принцметала) — клиническое проявление ишемии миокарда, характеризуется динамической обструкцией эпикардиальных коронарных артерий, вызванной вазомоторным расстройством;
- Микрососудистая стенокардия (МСС) — клиническое проявление ишемии миокарда, вызванной КМСД в результате структурного

ремоделирования микроциркуляторного русла или вазомоторных нарушений артериол;

- Микрососудистая и эпикардиальная вазоспастическая стенокардия.

Клинические проявления ХКС и ИСНОПКА неспецифичны: от типичной стенокардической боли, до изолированного ощущения нехватки воздуха и других симптомов (беспокойство, боль между лопатками, расстройство желудочно-кишечного тракта, тошнота, усталость, слабость, рвота, нарушения сна), что, безусловно, затрудняет своевременную диагностику этих состояний. Однако, в документе по ИСНОПКА отмечается, что при данном варианте ишемии чаще встречаются:

- дискомфорт в груди (может возникать как в покое, так и после нагрузки; длится более 1 минуты и плохо купируется приёмом нитроглицерина);
- выраженность болевого синдрома может колебаться в течение дней-недель: нарастать, затем уменьшаться («Crescendo-decrescendo»);
- симптомы связаны со стрессом;

Эксперты также отмечают более частую встречаемость проявлений ИСНОПКА у женщин, по сравнению с мужчинами.

Таким образом, **вазоспастическая стенокардия** может быть заподозрена при наличии симптомов, возникающих преимущественно в покое, при сохранённой переносимости физических нагрузок. Как правило, пациенты с вазоспастической стенокардией, в отличие от пациентов со стабильной стенокардией, более молодого возраста, имеют меньшее количество факторов сердечно-сосудистого риска, чем пациенты со стабильной стенокардией, а вероятность вазоспастической стенокардии увеличивается, когда приступы имеют циркадный характер и преобладают в ночное или раннее утреннее время.

Особенностью ангинозной боли при **микрососудистой стенокардии** является её возникновение через некоторое время после выполнения физической нагрузки, а также при эмоциональном напряжении, которая плохо купируется приёмом короткодействующих нитратов. Возможны приступы боли в покое, связанные с воздействием холода. Обычно у таких пациентов стенокардия имеет смешанный характер.

Несмотря на широкое использование антиангинальных препаратов и/или чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) или аортокоронарного шунтирования (АКШ), доля пациентов с ИБС, у которых наблюдается стенокардия ежедневно или еженедельно, колеблется от 2 % до 24 % [8].

В этом аспекте важно рассмотреть и представленную в рекомендациях по диагностике и ведению пациентов с «хроническими коронарными синдромами» ЕОК от 2019г. **рефрактерную стенокардию**, которая рассматривается в том случае, если симптомы стенокардии длятся более трех месяцев, у пациента подтверждено наличие обратимой ишемии миокарда, имеется выраженное поражение коронарного русла и эти симптомы невозможно контролировать усилением медикаментозной терапии, добавляя антиангинальные препараты второй и третьей линии, АКШ или

стентирование, включая ЧКВ хронической полной коронарной окклюзии [1]. Данное определение упоминается и в актуальных на сегодняшний день клинических рекомендациях Российского кардиологического общества [9].

Впервые понятие «**рефрактерная стенокардия**» было предложено в 2002 году экспертами ЕОК: хроническое состояние (длительностью более трех месяцев), характеризующееся наличием стенокардии, причиной которой является недостаточность коронарного кровотока (на фоне поражения коронарных артерий), сопровождающееся выраженными клиническими симптомами, которые не контролируются комбинированной медикаментозной терапией в максимально переносимых дозах при невозможности проведения реваскуляризации миокарда (чрескожной коронарной ангиопластики или АКШ) [10].

Иными словами, рефрактерной возможно рассматривать любую стабильную стенокардию на фоне адекватной медикаментозной терапии при невозможности проведения реваскуляризации миокарда. Из-за отсутствия четких критериев оценки клинического состояния пациента (а именно, тяжести — частоты приступов ангинозной боли за определённый промежуток времени), данное определение является дискуссионным эталонным. Следует отметить, что диагноз рефрактерной стенокардии возможен только после подтверждения неэффективности в максимально переносимой дозе комбинированной антиангинальной терапии [8].

Хотя наличие ИБС, предполагаемой как обструкция эпикардиальных коронарных артерий, обычно считается субстратом для развития рефрактерной стенокардии, на самом деле рефрактерная стенокардия возможна и при поражении микрососудистого русла (микроваскулярная дисфункция рассматривается в качестве значимого провоцирующего фактора развития рефрактерной стенокардии), при гипертрофической кардиомиопатии, и диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [3]. Пациенты с рефрактерной стенокардией, как правило, имеют низкое качество жизни, психологический стресс, что приводит к значительной нагрузке на ресурсы здравоохранения [11].

Согласно эпидемиологическим исследованиям, от 5 до 10 % (7,7 % женщин, 7,3 % мужчин) лиц среди пациентов со стабильной коронарной болезнью сердца, перенесших катетеризацию сердца, имели рефрактерную стенокардию, а ежегодная частота выявления рефрактерной стенокардии в Европе достигает 30-50 тыс., в США — 75 тыс. случаев [12].

Таким образом, клинические варианты ХКС и ИС-НОПКА не имеют специфических клинических проявлений, отличающих их от таковых при нарушении кровотока по коронарным артериям, говорят о большей или меньшей степени вероятности структурного или функционального поражения коронарных артерий и требуют уточнения диагноза с применением инструментальных методов в зависимости от индивидуальных особенностей пациента.

Следует отметить, что выделенная в ХКС категория «пациентов со стенокардией и подозрением на

вазоспазм или микрососудистое поражение» включает разнородные группы пациентов как по возрасту, полу, так и по сопутствующей патологии, а также по разной степени риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Такие пациенты достаточно часто встречаются в амбулаторной практике и лишь использование компьютерной томографии-ангиографии или ИКАГ с применением дополнительных функциональных проб (о чем в рекомендациях и пишут эксперты) может окончательно подтвердить или исключить подозреваемый диагноз.

Методы диагностики ишемии

Функциональные и структурные нарушения коронарной микроциркуляции могут приводить к снижению миокардиальной перфузии и ишемии, даже при отсутствии стеноза крупных коронарных артерий. Роль врача первичного звена (в частности, врача-терапевта или врача общей практики) в диагностике этих состояний — заподозрить заболевание и провести достаточный на данном этапе диагностики комплекс исследований (клинический и биохимический анализы крови, электрокардиографическое и эхокардиографическое исследования, суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) по Холтеру (ХМ-ЭКГ). При сохранении симптомов и при отсутствии изменений на ЭКГ следует направить пациента к врачу-кардиологу для верификации диагноза и проведения специализированных методов исследования.

Согласно рекомендациям ЕОК по ХКС от 2019 года, ИСНОПКА от 2020 года и Российского кардиологического общества по стабильной ИБС от 2020 года, диагностическое исследование следует начинать с неинвазивных методов: стресс-эхокардиография (Эхо-КГ), стресс-магниторезонансная томография (МРТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ-ангиографии). Выбор конкретного метода диагностического исследования проводится в зависимости от клинической картины, но при этом также должны учитываться индивидуальные особенности и предпочтения пациента, а также местные возможности и ресурсы. Клиническая вероятность наличия обструктивного поражения КА учитывает такие детерминанты как семейный анамнез, дислипидемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение, другие модифицируемые факторы риска и изменения на ЭКГ.

В рекомендациях ЕОК по ХКС предложен структурированный подход к дифференциальной диагностике БКА, включающий в себя:

1. исходный физикальный осмотр, диагностику, оценку риска, которые обязательно включают 6 ступеней диагностики;
2. мероприятия, направленные на изменение образа жизни;
3. назначение лекарственных препаратов — антиангинальных и влияющих на прогноз.

В отличие от алгоритма диагностики ХКС, неинвазивная диагностика ИСНОПКА включает 2 этапа (шага) с обязательной оценкой жалоб пациента, анамнеза, характеристики клинических симптомов, проведением ЭКГ исследования и направления к врачу-кардиологу на первом этапе диагностики. На втором этапе диагностики рекомендовано проведение неинвазивных методов исследования. Инвазивные методы исследования проводят, в первую очередь, при высокой клинической вероятности поражения КА и при необходимости реваскуляризации. На этом же этапе проводятся функциональные методы исследования с физической нагрузкой, трансторакальная ЭхоКГ, контрастная стресс-ЭхоКГ, ПЭТ, визуализирующие методы исследования, МРТ.

Поскольку неинвазивные методы не позволяют напрямую визуализировать кровотоки в коронарных артериях и коронарную микроциркуляцию, для подтверждения ИСНОПКА необходимо проведение инвазивных методов исследования, которые включают в себя КАГ на первом этапе, аденозиновый тест — на втором этапе, вазореактивный тест — на третьем этапе.

МСКТ-коронароангиография проводится с целью выявления атеросклероза, которая предпочтительна у пациентов с низкой клинической вероятностью обструктивного поражения КА. Обструктивным поражением КА согласно рекомендациям по ХКС от 2019г. является стеноз 50 % и более по данным МСКТ-коронарографии или ИКАГ. При высокой клинической вероятности обструкции КА, типичной и атипичной стенокардии при низком уровне физической нагрузки, рефрактерности к медикаментозной терапии, а также наличии высокого риска развития сердечно-сосудистых событий, готовности пациента к проведению реваскуляризации и отсутствии противопоказаний по соматическому состоянию в случае выявления соответствующих показаний к коронарному шунтированию или стентированию, рекомендуется ИКАГ (с дополнительными функциональными пробами).

Инвазивные методы исследования позволяют установить наличие и степень поражения КА, характер дисфункции (имеет ли место функциональное нарушение — вазодилатация (или вазоспазм) и/или нарушение микроциркуляторной проводимости с повышением минимального микроциркуляторного сопротивления).

Диагностика ИСНОПКА основывается на изменении параметров миокарда, отражающих его функциональное состояние, а именно, кровотока миокарда и коронарный резерв кровотока (КРК). КРК — это соотношение коронарного кровотока во время максимальной коронарной вазодилатации к кровотоку в покое.

КРК — интегрированная мера кровотока через крупные эпикардиальные КА, поэтому при исключении тяжелого обструктивного поражения эпикардиальных КА, снижение КРК является маркером КМСД. Индекс КРК $<2,0$ или микроциркуляторного сопротивления ≥ 25 ед. являются критерием нарушения микроциркулярной функции.

КРК может быть измерен неинвазивно с помощью трансторакальной ЭхоКГ с доплерографическим исследованием левой коронарной артерии с измерением диастолического коронарного кровотока после внутривенного введения аденозина; магнитно-резонансной томографии сердца — определение миокардиального перфузионного индекса; позитронно-эмиссионной томографии.

Микроциркуляторное сопротивление можно измерить с помощью катетеризации коронарной артерии (расчет индекса микроциркуляторного сопротивления), доплеровской скорости потока (расчет гиперемического микрососудистого сопротивления).

С целью исключения гемодинамически значимого стеноза КА проводится измерение фракционного резерва кровотока (ФРК). ФРК — показатель, отражающий функциональную значимость стеноза, он определяется как отношение давления дистальнее стеноза к давлению до (проксимальнее) стеноза (в аорте), измеренного во время максимальной вазодилатации. При ФРК $<0,8$ стеноз КА является гемодинамически незначимым.

Согласно критериям ЕОК для определения эндотипа ИСНОПКА следует применять сочетание ИКАГ, измерения давления и потока, фармакологические пробы. Если следовать критериям, во-первых, необходимо тем или иным методом исключить обструкцию КА, и, во-вторых, помнить о возможном эндотипе с сочетанием МСС+ВСС. Требуется дальнейшего обсуждения позиция экспертов ЕОК, согласно которой в пользу ВСС свидетельствует выявление транзиторной ишемии на ХМ-ЭКГ (ЕОК I A (УУР С, УДД 5)¹), однако в данном случае ЕОК также рекомендует исключение возможных стенозов КА и ангиографическую визуализацию спазма посредством фармакологической нагрузки (ЕОК I A (УУР С, УДД 4)¹), что, на сегодняшний день, достаточно сложно осуществить в условиях первичного звена здравоохранения.

Диагностические критерии микрососудистой, вазоспастической стенокардии, их комбинации и атеросклеротического поражения КА, не ограничивающего кровотоки, представлены в таблице 1.

Таким образом, на уровне амбулаторного звена, не имея возможности выполнить инструментальную обследование в достаточном объеме, проведение дифференциальной диагностики первичной (ИСОПКА и ИСНОПКА) и вторичной (КМП, пороки, ДБСТ) ишемии затруднительно. Врач-терапевт поликлиники или врач общей практики в праве предположить тот или иной характер ишемии миокарда и направить к кардиологу исходя из наличия у пациента факторов риска, специфических жалоб и симптомов, сопутствующих заболеваний, стенокардии и наличия/отсутствия изменений на ЭКГ, а в случае вазоспастической стенокардии — по выявлению преходящих эпизодов ишемии в покое с помощью суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру. Следующий этап — направление пациента на консультацию к врачу-кардиологу для решения вопроса о дальнейшем обследовании, возможно и в стационарных условиях. Учитывая новые рекомендации и расширение

¹ УУР — уровень убедительности рекомендаций; УДД — уровень достоверности доказательств

Таблица 1. Диагностические критерии микрососудистой, вазоспастической стенокардии, их комбинации и атеросклеротического поражения КА, не ограничивающего кровоток
Table 1. Diagnostic criteria for microvascular, vasospastic angina, their combination and atherosclerotic CAD that does not restrict blood flow

Состояние/ Condition	Патофизиологическая основа/ Pathophysiology	Диагностические критерии/ Diagnostic criteria
Микрососудистая стенокардия (* -см ниже) Microvascular angina	КМСД CMD	Признаки коронарной микрососудистой дисфункции: Нарушение КРК (<2,0) Аномальные значения коронарного микрососудистого сопротивления (ИМСС ≥25) Evidence of CMD: Impaired coronary flow reserve (<2,0) Abnormal coronary microvascular resistance indices (IMR≥25) Аденозиновый тест: ФРК >0,8 КРК <2,0 ИМСС≥25** ГССМ ≥1,9** Adenosine test: FFR >0,8 CFR <2,0 IMR ≥25 HMR ≥1,9 Ацетилхолиновый тест: нет или <90 % уменьшения диаметра + стенокардия + ишемия на ЭКГ Acetylcholine test: no or <90 % diameter reduction + angina + ischemic ECG changes
Вазоспастическая стенокардия Vasospastic angina	Эпикардиальный спазм Epicardial spasm	Аденозиновый тест: ФРК >0,8 КРК ≥2,0 ИМСС <25 ГССМ <1,9 Adenosine test: FFR >0,8; CFR ≥2,0; IMR <25; HMR <1,9 Ацетилхолиновый тест: ≥90 % уменьшения диаметра + стенокардия + ишемия на ЭКГ Acetylcholine test: ≥90 % diameter reduction + angina + ischemic ECG changes
Микрососудистая и вазоспастическая стенокардия Both microvascular and vasospastic angina	КМСД + эпикардиальный спазм CMD + epicardial spasm	Аденозиновый тест: ФРК > 0,8 КРК <2,0 ИМСС ≥ 25 ГССМ ≥ 1,9 Adenosine test: FFR>0,8 CFR<2,0 IMR ≥25 HMR≥1,9 Ацетилхолиновый тест: Нет или <90 % или ≥90 % уменьшения диаметра + стенокардия + ишемия на ЭКГ Acetylcholine test: no or <90 % or ≥90 % diameter reduction + angina + ischemic ECG changes
Атеросклеротическое поражение КА, не ограничивающее кровоток*** Atherosclerotic CAD without blood flow-limiting	Диффузный атеросклероз коронарной(ых) артерии(й) Diffuse coronary artery atherosclerosis	Аденозиновый тест: ФРК > 0,8 КРК ≥ 2,0 ИМСС <25 ГССМ <1,9 Adenosine test: FFR>0,8 CFR≥2,0 IMR <25 HMR<1,9 Ацетилхолиновый тест: Нет или <90 % уменьшения диаметра + нет стенокардии + отсутствие ишемии на ЭКГ Acetylcholine test: no or <90 % diameter reduction + no angina + no ischemic ECG changes
Общие критерии Common criteria	Симптомы ишемии миокарда: Стенокардия при нагрузке или покоя. Одышка при нагрузке**** Ишемия миокарда: визуализирующий функциональный тест (обратимый дефект, аномалия или нарушения резерва кровотока) — не является необходимым. МСКТ-коронароангиография, ИКАГ: Отсутствие обструкции КА (<50 % или ФРК > 0,80) Symptoms of myocardial ischaemia: effort or rest angina or exertional dyspnoea**** Myocardial ischaemia: functional imaging test (reversible defect, abnormality or flow reserve) — is not necessary. Coronary CTA, ICA: Absence of coronary obstruction (<50 % or FFR >0,80)	

Примечание: КРК — коронарный резерв кровотока; ФРК — фракционный резерв кровотока; ГССМ –гиперемическое сопротивление скорости миокарда; ИМСС — индекс микрососудистого сопротивления
*не эндотелиально-зависимая микрососудистая стенокардия может быть диагностирована с помощью неинвазивных методов; КМСД — коронарная микрососудистая дисфункция; КА — коронарные артерии; ЭКГ — электрокардиография; ИКАГ — инвазивная коронароангиография; МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография
** как альтернатива показателей микроциркуляторной резистентности на основе термодилуции или доплер-УЗИ
***стеноз КА <50% по визуальной оценке
**** У многих пациентов с СН и сохраненной ФВ ЛЖ есть одышка, отсутствие обструктивных поражений КА и нарушение КРК. Рекомендуется измерения конечного диастолического давления ЛЖ (в норме ≤10 мм рт.ст.) и NT-proBNP (<125 пг/мл)
Note: CFR, coronary flow reserve; FFR, fractional flow reserve; HMR, hyperaemic myocardial velocity resistance; IMR, index of microvascular resistance; CMD — coronary microvascular dysfunction; CAD — coronary artery disease; ECG — electrocardiography; ICA — Invasive coronary angiography; Coronary CTA — coronary computed tomography angiography.
* Non endothelial dependent microvascular angina may be diagnosed non-invasively by the methods described
** as alternative measures of microcirculatory resistance, based on thermodilution or Doppler, respectively
*** <50 % stenosis severity by visual assessment
**** Many patients with HF with preserved LVEF have dyspnoea, absence of obstructive CAD and impaired CFR. Measurement of LV end-diastolic pressure (normal ≤10 mmHg) and NT-proBNP normal <125 pg/mL is recommended

показаний к неинвазивным исследованиям, обсуждения требует вопрос расширения функций врачей терапевтов, врачей общей практики амбулаторного этапа. С нашей точки зрения, такой подход нуждается в согласовании, поскольку совершенно точно повлечет за собой: а) дальнейший рост показателей заболеваемости ишемической болезнью сердца (болезнью коронарных артерий) за счет установления диагноза всем обратившимся за медицинской помощью при наличии факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений; б) назначение необоснованной терапии [2]. В перспективе определенную прогностическую ценность при подозрении на ИСНОПКА на амбулаторном этапе может нести неинвазивная оценка признаков эндотелиальной дисфункции на основе методов фотоплетизмографии и видеокапилляроскопии [4].

Тактика ведения пациентов с ишемией, связанной с необструктивным и обструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий

Вполне возможно согласиться с принципом, предложенным в рекомендациях ЕОК по ХКС от 2019г., что пациенты с разным уровнем риска развития ССО, с разным уровнем и разной степенью поражения коронарных артерий, наличием ишемии или без нее при выполнении функциональных проб нуждаются в разных подходах к тактике ведения и лечения. Однако, с точки зрения традиционного клинического подхода, одинаковый подход к тактике ведения пациентов с подозрением на хронические формы ИБС и пациентов с хроническими формами ИБС обоснован только в отдельных ситуациях, и это необходимо четко прописать в российских рекомендациях.

Общие правила лечения пациентов с ХКС, с ИСНОПКА и ИСОПКА включают выявление и коррекцию заболеваний или состояний, провоцирующих возникновение стенокардии или ишемии миокарда (анемия, избыточная масса тела, лихорадка, гиперфункция щитовидной железы, инфекция, нарушения ритма и др.); изменение образа жизни независимо от тяжести заболевания и медикаментозной терапии; воздействие на факторы риска сердечно-сосудистых осложнений, медикаментозную терапию и интервенционные вмешательства.

Выбор методов лечения (в том числе конкретного лекарственного препарата) основан на доказательной базе, улучшении качества жизни и/или снижении риска сердечно-сосудистых осложнений, увеличения продолжительности жизни с учётом особенностей соматического и психического состояния пациента.

Факторы риска, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение и дислипидемия вносят вклад в прогрессирование коронарной макро-, микрососудистой и вазоспастической дисфункции и структурного ремоделирования микроциркуляции. Оптимальный выбор антиангинальных лекарственных средств зависит от преобладающего механизма ангинозных симптомов (вазоспастический и/или микроциркуляторный). Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) способны улучшать показатели КРК при коронарной микрососудистой дисфункции, их легко комбинировать как с блокаторами кальциевых каналов, так и с бета-блокаторами, также они способны замедлить ремоделирование мелких сосудов. Эксперты ЕОК отмечают, что благодаря противовоспалительным свойствам, статины могут применяться и у пациентов с ИСНОПКА со сниженным КРК и сосудистым спазмом.

Ведение пациентов с ИСНОПКА осложняется тем, что они представляют собой весьма гетерогенную

группу, и в настоящее время отсутствуют рандомизированные исследования по их лечению, поэтому рекомендуется придерживаться принципов пошаговой антиангинальной терапии, представленной в рекомендациях ЕОК по ХКС 2019. Список антиангинальных препаратов, обсуждаемых в указанных рекомендациях, представлен в таблице 2.

Стандартная медикаментозная антиангинальная терапия не всегда бывает эффективна. Нитраты короткого действия обладают непостоянной эффективностью и требуют частого применения. Нитраты длительного действия часто как правило оказываются неэффективны и через эффект обкрадывания могут спровоцировать усиление симптоматики у пациентов с МСС.

Для пациентов с установленным по результатам ацетилхолинового теста эпикардиального или микрососудистого спазма рекомендуется в качестве первой линии терапии использовать блокаторы кальциевых каналов (БКК). В случае МСС при неэффективности антагонистов кальция эксперты ЕОК предлагают добавить к терапии ранолазин. Также в случае стойких ангинозных симптомов возможно применение ивабрадина, однако его эффективность при МСС исследована недостаточно.

Если диагноз микрососудистой стенокардии установлен впервые на основании аномального КРК и/или высокой микроциркуляторной резистентности (предполагающий микрососудистое ремоделирование), рекомендовано в качестве начальной терапии назначить бета-блокаторы с последующим добавлением БКК, при сохранении симптомов — никорандила и ранолазина.

В отношении лечения требуются обсуждение и принятие согласованных решений по ряду вопросов. Специалисты ЕОК рассматривают возможность использования при тяжелой форме ВСС антагонистов кальция не только в более высоких дозах (до 200 мг 2 р/д дилтиазема в день), но и комбинации дигидропиридиновых антагонистов кальция (амлодипин) с недигидропиридиновыми (дилтиазем), что не может распространяться на широкую аудиторию пациентов, должно решаться исключительно в индивидуальном порядке и является, с нашей точки зрения, дискуссионным. Если симптомы вазоспастической стенокардии не исчезают при применении блокаторов кальциевых каналов с последующей терапией нитратами, следует рассмотреть возможность применения никорандила.

Кроме того, специалисты ЕОК обсуждают применение низких доз трициклических антидепрессантов (производные имипрамина и ксантина) для уменьшения частоты и интенсивности симптомов, рассматривая их в качестве препаратов второй линии у пациентов с плохо контролируемыми симптомами или при плохой переносимости антиангинальных средств. Также в этом случае предлагается использовать триметазидин.

В качестве дополнительного лечения для пациентов с ИСНОПКА, в случае неэффективности медикаментозной терапии, может быть использована усиленная наружная контрпульсация.

В настоящее время проводятся исследования влияния ингибиторов Rho-киназы (Rho-ассоциированная

Таблица 2. Медикаментозная терапия ИСНОПКА [3]
Table 2. Medical therapy of INOCA

Диагноз Diagnosis	Лечение Treatment
Микрососудистая стенокардия Microvascular angina	Бета-блокаторы (Небиволол 2,5–10 мг в день) Beta-blockers (Nebivolol 2.5–10 mg daily) Блокаторы Са-каналов (Амлодипин 10 мг в день) Calcium channel blockers (Amlodipine 10 mg daily) Ранолазин (375–750 мг 2 раза в день) Ranolazine (375–750 mg twice daily) Триметазидин (35 мг 2 раза в день) Trimetazidine (35 mg twice daily) иАПФ (Рамиприл 2,5 — 10 мг), БРА ACE inhibitors (Ramipril 2,5 — 10mg), ARBs
Вазоспастическая стенокардия Vasospastic angina	Блокаторы Са-каналов (Амлодипин 10 мг или Верапамил 240 мг SR 1 раз в день или Дилтиазем 90 мг 2 раза в день или 120–360 мг в 1 или несколько приемов в день) Calcium channel blockers (Amlodipine 10 mg or Verapamil 240 mg SR or Diltiazem 90 mg twice daily or 120–360 mg single or divided doses) Нитраты (Изосорбид мононитрат XL 30 мг) Nitrates (Isosorbide mononitrate XL 30 mg) Никорандил (10–20 мг 2 раза в день) Nicorandil (10–20 mg twice daily)
Микрососудистая и вазоспастическая стенокардия Both microvascular and vasospastic angina	Блокаторы Са-каналов (Амлодипин 10 мг или Верапамил 240 мг SR 1 раза в день или Дилтиазем 90 мг 2 раза в день или 120–360 мг в 1 или несколько приемов/сут) Calcium channel blockers (Amlodipine 10 mg or Verapamil 240 mg SR or Diltiazem 90 mg twice daily or 120–360 mg single or divided doses) Никорандил (10–20 мг 2 раза в день) Nicorandil (10–20 mg twice daily) Триметазидин (35 мг 2 раза в день) Trimetazidine (35 mg twice daily) Ингибиторы АПФ (Рамиприл 2,5 -10 мг), БРА ACE inhibitors (Ramipril 2.5 -10mg), ARBs Статины (Розувастатин 10–20 мг) Statins (Rosuvastatin 10–20 mg)

Примечание: иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего; БРА — Блокаторы рецепторов ангиотензина II
Note: ACE — angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARBs angiotensin receptor blocker

протеинкиназа (ROCK)) на снижение коронарной вазореактивности и сократимость сосудистой стенки. Также ожидаются результаты многоцентрового, рандомизированного, двойного-слепого, плацебо-контролируемого исследования Women’s Ischemia Trial to Reduce Events in Non-Obstructive CAD (WARRIOR NCT03417388), изучающего эффекты высоких доз статинов (розувастатин или аторвастатин)/иАПФ (лизиноприл) или БРА (лозартан)/ацетилсалициловой кислоты (аспирин) у 4 422 женщин в возрасте от 18 до 100 лет с симптомами ИСНОПКА, стенозом КА менее 50 % и ФРК >0,80. Гипотеза данного исследования заключается в том, что назначение интенсивной медикаментозной терапии снизит риск крупных сердечно-сосудистых событий на 20 % по сравнению с обычной тактикой ведения этой категории пациентов. Период наблюдения за пациентами составит 3 года. Ожидаемая дата завершения исследования — 30 декабря 2023г.

Реваскуляризация миокарда (чрескожное коронарное вмешательство (стентирование коронарных артерий) или АКШ) применяется в качестве дополнительного метода лечения при рефрактерной к медикаментозной терапии стабильной стенокардии и/

или гемодинамически значимом атеросклеротическом поражении ствола левой коронарной артерии, крупных эпикардиальных ветвей и безболевого ишемии миокарда значительного объема. Решение о выборе хирургического метода лечения принимается рентгенэндоваскулярным хирургом, сердечно-сосудистым хирургом и врачом-кардиологом по результатам КАГ, данных неинвазивных и инвазивных исследований, клинического состояния пациента. Реваскуляризация может способствовать уменьшению назначения как количества, так и дозы антиангинальных лекарственных препаратов, повысить толерантность физической нагрузки и улучшить качество жизни по сравнению с применением только медикаментозной терапии. При вазоспастической стенокардии без гемодинамически значимого атеросклеротического поражения КА реваскуляризация миокарда не применяется [9].

Более половины пациентов (55 %) с микрососудистой стенокардией имеют рефрактерные к медикаментозной терапии симптомы. Эта ситуация осложняется тем, что выбор эффективной терапии рефрактерной стенокардии действительно ограничен в настоящее время. К тому же, поскольку микрососудистая стенокардия

рутинно не диагностируется инвазивными методами (коронарная ангиография), она часто остаётся невыявленной. Следовательно, лечение рефрактерной стенокардии должно фокусироваться не только на макро-, но и на микрососудистой дисфункции.

Несмотря на растущее число пациентов с коронарной болезнью сердца, имеющих ограничения для реваскуляризации или «без возможности выбора», варианты для лечения рефрактерной стенокардии на сегодняшний день ограничены. Ранолазин был одобрен для лечения рефрактерной стенокардии на основании исследований, проведённых с участием пациентов с ИБС, а применение усиленной наружной контрпульсации показало улучшение времени до появления депрессии сегмента ST на ЭКГ, но не общую переносимость физической нагрузки среди пациентов с рефрактерной стенокардией. Однако в последнее время эффективность ранолазина при рефрактерной стенокардии вызывает споры.

В исследовании RIVER-PCI (Ranolazine in Patients With Incomplete Revascularization After Percutaneous Coronary Intervention) 2604 пациентов (средний возраст 63,4 года) после неполной реваскуляризации (наличие одного или более поражений коронарных артерий с диаметром стеноза 50 % и более с референсным значением $\geq 2,0$ мм в диаметре при визуальной оценке) с помощью ЧКВ со стентированием были рандомизированы в группу приёма ранолазина по 1000 мг 2 раза в день ($n=1317$) и плацебо ($n=1287$). В результате медианы наблюдения 1,8 лет у 26,2 % пациентов группы приёма ранолазина и у 28,3 % — плацебо ($p=0,48$) возникли события первичной комбинированной конечной цели (реваскуляризация в результате ишемии миокарда или госпитализация без реваскуляризации). Была отмечена высокая частота сердечно-сосудистых событий у пациентов с неполной реваскуляризацией (15,3 % в группе ранолазина и 15,5 % — плацебо, $p=0,14$). Данное исследование показало неэффективность ранолазина в отношении улучшения прогноза у пациентов с ИБС и неполной реваскуляризацией [13].

В одноцентровом проспективном открытом исследовании S. Calcagno и соавт. оценивалась эффективность лечения ранолaziном (375 мг 2 раза в день) в дополнение к традиционной антиишемической терапии 49 пациентов (возраст $62,6 \pm 11,3$ лет), перенесших КАГ, по поводу персистирующей/рецидивирующей стенокардии после ЧКВ и остаточной ишемии мелких ветвей коронарных артерий, не подлежащих дальнейшей реваскуляризации. На фоне лечения ранолaziном через 30 дней отмечено увеличение продолжительности выполнения нагрузочного теста по сравнению с исходным показателем ($9'1'' \pm 2'$ против $8'10'' \pm 2'$; $p = 0,01$), уменьшение частоты приступов стенокардии напряжения (4,1 % против 16,3 %, $p = 0,04$). Таким образом, у пациентов с персистирующей/рецидивирующей стенокардией и резидуальной ишемией миокарда, при которой невозможно проведение реваскуляризации, добавление низкой дозы ранолазина к стандартной противоишемической медикаментозной терапии показало улучшение результатов нагрузочного теста и уменьшение

частоты приступов стенокардии. С учетом маленькой выборки пациентов и короткого периода наблюдения, данные результаты требуют дальнейшего изучения и подтверждения [14].

Вышедшие в 2020 году отечественные рекомендации по стабильной ИБС во многом сходятся с европейскими как на этапе диагностики, так и на этапе подбора терапии. Инвазивная КАГ перестает быть «золотым стандартом» при диагностике ишемического поражения. Подбор медикаментозной терапии осуществляется с учетом механизма и характера поражения КА. Препаратами выбора при гиперреактивности гладкомышечных клеток, эпикардиальных или сосудов микроциркуляторного русла (положительный ацетилхолиновый тест) являются БКК. При эндотелиальной дисфункции (положительный аденозиновый тест) рекомендованы бета-блокаторы, нитраты, БКК и иАПФ или БРА.

В то же время позиции профессиональных сообществ кардиологов США, Канады, Великобритании, стран Европы, Австралии в отношении рекомендаций отдельных методов лечения ИБС отличаются. Есть ряд лекарственных препаратов, «биодобавок», хирургических и других методов, которые указываются в одних рекомендациях по тактике ведения пациентов с хроническими формами ишемии, обусловленной атеросклеротическим поражением коронарных артерий, как целесообразные/возможно имеющие положительный эффект на течение ИБС, и отсутствуют в других рекомендациях или указываются как «недоказанные», не рекомендованные к применению [15].

Таким образом, ведение пациентов с подозрением на ишемию миокарда при любых патогенетических механизмах (КМСД или спазм) должна осуществляться с участием терапевтов, кардиологов, специалистов в области интервенционной кардиологии (при необходимости показана консультация с другими специалистами). При выявлении симптомов ишемии или бессимптомной ишемии препаратами первого выбора у всех пациентов являются бета-адреноблокаторы и/или блокаторы кальциевых каналов, в зависимости от клинической ситуации, которые может рекомендовать врач-терапевт/врач общей практики амбулаторного этапа. В случае необходимости коррекции терапии или дообследования пациент направляется на консультацию к врачу-кардиологу.

Заключение

Накопление новых знаний и появление новых исследований диктует необходимость в непрерывном анализе имеющихся решений, введении новых терминов, более точно характеризующих патологические процессы, связанные с ишемией миокарда, установлении новых и пересмотре старых критериев ИБС и параметров оценки состояния.

С развитием новых технологий приоритет на начальных этапах диагностики отдается неинвазивным методам исследования, каждый из которых выявляет те или иные особенности функционального состояния кровотока, перфузии и сократимости миокарда. Выбор

методов зависит от ресурсных возможностей, опыта персонала, предпочтений врачей и пациентов. Широкая доступность перечисляемых в рекомендациях ЕОК методов диагностики для общеполитической сети нашей страны сомнительна. Это, безусловно, требует уточнений и дальнейшего обсуждения.

В условиях недостатка доказательств (в том числе по ведению пациентов с ИСНОПКА) не существует универсального подхода к выбору антиишемических препаратов и препаратов, оказывающих влияние на качество жизни, прогрессирование атеросклероза и частоту сердечно-сосудистых событий. Ориентиром остается пошаговая стратегия в зависимости от клинического течения заболевания и факторов риска сердечно-сосудистых событий, связанных с атеросклерозом. Препаратами первой линии антиишемической терапии остаются блокаторы кальциевых каналов или бета-блокаторы.

Вклад авторов:

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

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

Корчагин И.А. (ORCID: 0000-0002-1011-8323): 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: 0000-0001-7825-5597): concept and design development, data collection, analysis and interpretation, critical intellectual content validation, final approval of the manuscript for publication, responsible for all aspects of the work

Korchagin I.A. (ORCID: 0000-0002-1011-8323): collection, analysis and interpretation of data, preparation of a manuscript, responsible for all aspects of the work

Список литературы/ References:

1. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2020; 41 (3): 407–477. doi:10.1093/eurheartj/ehz425
2. Драпкина О.М., Самородская И.В., Ларина В.Н. Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов — вопрос приемлемости для первичного звена здравоохранения в Российской Федерации. *Кардиология*. 2020; 60(4): 130–136. doi: 10.18087/cardio.2020.4.n1000
Drapkina O.M., Samorodskaya I.V., Larina V.N. Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes in Primary Health Care — the Issue of Acceptability for the Russian Federation. *Kardiologiya*. 2020; 60(4): 130–136. doi: 10.18087/cardio.2020.4.n1000. [In Russian]
3. Kunadian V., Chieffo A., Camici P. et al. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group, *European Heart Journal*. 2020; 41 (37): 3504–3520, doi: 10.1093/eurheartj/ehaa503
4. Пахтусов Н.Н., Юсупова А.О., Привалова Е.В. и др. Эндотелиальная дисфункция и воспаление у пациентов с ишемической болезнью сердца и необструктивным поражением коронарных артерий. *Кардиология*. 2021; 61(1): 52–58. doi: 18087/cardio.2021.1.n1423
Pakhтусov N.N., Iusupova A.O., Privalova E.V. et al. Endothelial dysfunction and inflammation in patients with non-obstructive coronary arteries. *Kardiologiya*. 2021; 61(1): 52–58. doi: 10.18087/cardio.2021.1.n1423. [In Russian]
5. Sorop O, van den Heuvel M, van Ditzhuijzen NS et al. Coronary microvascular dysfunction after long-term diabetes and hypercholesterolemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016; 311: H1339–H1351. doi: 10.1152/ajpheart.00458.2015
6. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC et al. Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J*. 2017; 38: 2565–2568. doi: 10.1093/eurheartj/ehv351
7. Lanza GA, Careri G, Crea F. Mechanisms of coronary artery spasm. *Circulation*. 2011; 124: 1774–1782. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.037283
8. Davies A., Fox K., Galassi A. et al. *European Heart Journal*. 2021; 42 (3): 269–283. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa820
9. Российское кардиологическое общество. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25(11): 4076. doi: 10.15829/29/1560-4071-2020-4076;
Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(11): 4076. doi: 10.15829/29/1560-4071-2020-4076. [In Russian]
10. Mannheimer C., Camici P., Chester M.R. The problem of chronic refractory angina; report from the ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina. *European Heart Journal*. 2002; 23 (5): 355–370. doi: 10.1053/euhj.2001.2706
11. Rakhimov K, Gori T. Non-pharmacological Treatment of Refractory Angina and Microvascular Angina. *Biomedicines*. 2020; 8(8): 285. doi:10.3390/biomedicines8080285
12. Henry T.D., Satran D., Jolicoeur E.M. Treatment of refractory angina in patients not suitable for revascularization. *Nat. Rev. Cardiol*. 2013; 11: 78–95. doi: 10.1038/nrcardio.2013.200
13. Weisz G., G  n  reux P., I  guez A. et al. Ranolazine in patients with incomplete revascularisation after percutaneous coronary intervention (RIVER-PCI): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015; 6736: 1–10. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00459-6
14. Calcagno S., Infusino F., Salvi N. et al. The Role of Ranolazine for the Treatment of Residual Angina beyond the Percutaneous Coronary Revascularization. *J. Clin. Med*. 2020; 9: 2110. doi: 10.3390/jcm9072110
15. Самородская И.В. Спорные методы лечения ишемической болезни сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017; 6(4): 112–120. doi: 10.17802/2306-1278-2017-6-4-112-120.
Samorodskaya I.V. Controversial issues in the treatment of coronary artery disease. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2017; 6(4): 112–120. doi: 10.17802/2306-1278-2017-6-4-112-120. [In Russian]

DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-5-341-351
EDN: EBLUUAU

УДК 616.34:579.61]-048.25



Е.Г. Малаева*, И.О. Стома

Гомельский государственный медицинский университет,
Гомель, Республика Беларусь

ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ МОДИФИКАЦИИ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОМА

E.G. Malaeva*, I.O. Stoma

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

Possibilities and Prospects of Modification of the Intestinal Microbiome

Резюме

Микробиом кишечника является вариабельной системой, которая не только адаптируется к сигналам и информации, поступающей от человека, но и влияет на своего хозяина за счет сложной системы взаимодействий живых микроорганизмов, фагов, вирусов, плазмид, мобильных генетических элементов, молекул, синтезируемых микроорганизмами, в том числе их структурных элементов (нуклеиновых кислот, белков, липидов, полисахаридов), метаболитов (сигнальных молекул, токсинов, органических и неорганических молекул) и молекул, синтезируемых организмом человека. Модификация или модулирование микробиома путем коррекции рациона питания, характера физической активности, назначения компонентов персонализированных продуктов (пребиотиков, пробиотиков, парaproбиотиков, постбиотиков, аутопробиотиков) может приводить к изменению видового разнообразия, метаболического профиля микробиома кишечника и регуляции обменных процессов, локального и системного ответа на инфекционные заболевания, метаболизма лекарственных средств, деятельности многих органов и систем за счет наличия физиологических осей «микробиом кишечника–центральная нервная система», «микробиом кишечника–печень», «микробиом кишечника–почки» и некоторых других. Изучаются новые, таргетные направления модификации микробиома кишечника, которые заключаются в целенаправленном воздействии на патогенные микроорганизмы, в том числе внутриклеточные и устойчивые к антибактериальным лекарственным средствам.

Динамический характер кишечного микробиома, способность изменяться и адаптироваться под воздействием некоторых изученных факторов открывает новые перспективные направления медицинской профилактики и лечения соматических и психических заболеваний. Несомненно, модификация микробиома с клинической целью направлено на укрепление здоровья человека. Однако, индивидуальные, не всегда предсказуемые, изменения микробиома в ответ на модифицирующие факторы могут быть обусловлены уникальностью видового состава и функционального потенциала микроорганизмов у каждого человека.

Ключевые слова: микробиота, микробиом, антибиотики, пробиотики, пребиотики, трансплантация фекальной микробиоты

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 23.03.2022 г.

Принята к публикации 21.04.2022 г.

Для цитирования: Малаева Е.Г., Стома И.О. ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ МОДИФИКАЦИИ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОМА. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(5): 341-351. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-5-341-351. EDN: EBLUUAU

Abstract

The gut microbiome is a variable system that not only adapts to signals and information coming from humans, but also affects its host due to a complex system of interactions of living microorganisms, phages, viruses, plasmids, mobile genetic elements, molecules synthesized by microorganisms, including their structural elements (nucleic acids, proteins, lipids, polysaccharides), metabolites (signaling molecules, toxins, organic and inorganic molecules) and molecules synthesized by the human body. Modification or modulation of the microbiome by correcting the diet, the intensity of physical activity, the appointment of components of personalized products (prebiotics, probiotics, paraprobiotics, postbiotics, autoprobiotics) can lead to changes in species diversity, the metabolic profile of the intestinal microbiome and the regulation of metabolic processes, local and

*Контакты: Екатерина Геннадьевна Малаева, e-mail: dr-malaeva@mail.ru

*Contacts: Ekaterina G. Malaeva, e-mail: dr-malaeva@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1051-0787>

systemic response to infectious diseases, drug metabolism, the activity of many organs and systems due to the presence of physiological axes "gut microbiome–central nervous system", "gut microbiome–liver", "gut microbiome–kidneys" and some others. New, targeted directions of modification of the intestinal microbiome are being studied, which consist in targeted exposure to pathogenic microorganisms, including intracellular and resistant to antibacterial drugs.

The dynamic nature of the intestinal microbiome, the ability to change and adapt under the influence of some of the studied factors opens up new promising areas of medical prevention and treatment of somatic and mental diseases. Undoubtedly, the modification of the microbiome for clinical purposes is aimed at improving human health. However, individual, not always predictable, changes in the microbiome in response to modifying factors may be due to the uniqueness of the species composition and functional potential of microorganisms in each person.

Key words: *microbiota, microbiome, antibiotics, probiotics, prebiotics, fecal microbiota transplantation*

For citation: Malaeva E.G., Stoma I.O. Possibilities and Prospects of Modification of the Intestinal Microbiome. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(5): 341-351. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-5-341-351. EDN: EBLUUAU

КЖК — короткоцепочечные жирные кислоты, ТФМ — трансплантация фекальной микробиоты

Введение

Микробиом кишечника человека представляет многогранную и сложную экосистему, плотно заселенную тысячами видов микроорганизмов, которые взаимодействуют между собой и организмом человека [1, 2].

Состав микробиоты варьирует у разных людей и зависит от генотипа хозяина и факторов окружающей среды, в том числе характера питания, физической активности, приема антибактериальных лекарственных средств [1–5]. Известно, что толстая кишка содержит больше микроорганизмов, чем другие отделы желудочно-кишечного тракта и преобладающими типами являются *Firmicutes* и *Bacteroides* [1–4]. Микробиота кишечника синтезирует метаболиты (короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), вторичные желчные кислоты, нейротрансмиттеры, другие), которые играют ключевую роль в регуляции динамического постоянства внутренней среды и устойчивости основных физиологических функций организма человека, а также патогенезе некоторых заболеваний [2, 6]. Роль клинически значимых бактериальных метаболитов заключается в поддержании барьерной функции кишечника, регуляции потребления пищи и расхода энергии (КЖК), иммунного ответа (КЖК, производные индола), риска развития кардиоваскулярных заболеваний (триметиламин-N-оксида), заболеваний печени (фенилацетат, ацетальдегид), центральной нервной системы (4-этилфенилсульфат) [7].

Модификация или модулирование микробиома предполагает воздействие какого-либо вмешательства, направленного на успешное и благотворное изменение нарушенной или истощенной микробиоты, в пользу здоровья человека. Целью модификации микробиома может быть увеличение количественного состава микробиоты, изменение относительного распределения видов или штаммов бактерий, их метаболической активности, вирулентности, бактериальных антигенов, способности формировать биопленки и другие. Однако следует помнить о сложной и динамичной, индивидуальной экосистеме, которая не является полностью изученной. Упрощенные представления о потенциальном влиянии пре-, пробиотиков и других компонентов на микробиом кишечника не отражают реальной сути проблемы и могут приводить к непредсказуемым эффектам [5].

Микробные взаимодействия и оси взаимосвязи микробиоты кишечника и других биотопов

Стабильность микробиома кишечника и его переносимость организмом хозяином реализуется несколькими механизмами, в частности, пространственным разделением микроорганизмов от собственно слизистой оболочки слоем слизи, синтезом антимикробных пептидов, секреторных иммуноглобулинов А, которые способствует удалению микроорганизмов с эпителиальной поверхности кишечника [3]. Стабильное микробное сообщество может противостоять вторжению чужеродных бактерий и распространению условно-патогенных микроорганизмов с помощью механизмов колонизационной резистентности. Один из путей — образование биопленок в кишечнике, что приводит к защите бактерий от агрессивных факторов и улучшению обмена питательными веществами между бактериями и организмом хозяина. Формирование биопленок полезными бактериями в кишечнике изучается, но доказанным является образование биопленок при патологических состояниях, например, *Bacteroides fragilis* при воспалительных заболеваниях кишечника [1, 3].

Взаимодействие между микроорганизмами может носить положительный (мутуализм, синергизм, комменсализм), отрицательный (аменсализм: хищничество, паразитизм, антагонизм, конкуренция) и нейтральный характер [3]. Особый тип взаимодействия между кишечными микробами известен как перекрестное питание или синтрофия, при котором микроорганизмы формируют высокоэффективные совместные метаболические пути, в ходе которых они обмениваются питательными веществами или другими соединениями. Кишечные микроорганизмы могут использовать взаимодополняющие способности друг друга к расщеплению питательных веществ и производству витаминов, которые поддерживают производство метаболитов для взаимного обмена. Например, *Akkermansia muciniphila* деградирует гликаны до олигосахаридов (галактозы, фруктозы, маннозы) и КЖК (ацетата, пропионата, 1,2-пропандиола), которые используются другими бактериями (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Anaerostipes caccae*, *Eubacterium halii*) для синтеза витамина B₁₂, КЖК (ацетата, пропионата,

бутирата) [8]. Популяции бифидобактерий также могут взаимодействовать между собой, а также с другими представителями микробиоты кишечника посредством перекрестного питания, при котором они коллективно используют свои сахаролитические свойства для метаболизма углеводов. Межвидовой перенос водорода является еще одним примером взаимовыгодного процесса в кишечнике, при котором один микроорганизм разлагает органические соединения, такие как полисахариды, и выделяет восстанавливающие эквиваленты в форме водорода, которые используются другим микроорганизмом в качестве донора электронов [3]. Аменсализм проявляется в конкуренции за питательные вещества, синтезе бактериоцинов и токсичных метаболитов. Например, микроцины, синтезируемые *Escherichia coli* в кишечнике, снижают активность других представителей семейства *Enterobacteriaceae* [9]. Бактерии могут использовать сигнальные молекулы, которые функционируют как система связи для информирования о плотности клеток, условиях диффузии и видовом составе окружающей среды, позволяя микробам коллективно изменять поведение в ответ на изменения [10]. Такая коммуникация внутри и между различными видами микроорганизмов может влиять на сеть взаимодействий, происходящих в экосистеме, и, таким образом, изменять состав микробиоты [1–3].

Значение кишечной микробиоты в развитии патологических состояний многих органов и систем стало очевидным после открытия осей взаимосвязи «микробиота кишечника — головной мозг», «микробиота кишечника — печень», «микробиота кишечника — дыхательная система», «микробиота кишечника — урогенитальный тракт», что сделало кишечник основным органом, отвечающим за здоровье человека. Результаты исследований взаимосвязи кишечной микробиоты и микробиоты других биотопов могут повлиять на стратегию ведения пациентов с хроническими заболеваниями и расширить возможности их профилактики и лечения [3, 11]. Например,

в исследовании Dubourg G., et al. (2020) установлено, что 64 % видов бактерий в образцах мочи совпадают с идентифицированными видами в микробиоте кишечника [12]. Кроме того, снижение частоты рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей после трансплантации фекальной микробиоты может подтверждать гипотезу взаимосвязи микробиоты кишечника и уробиоты [11, 13]. Потенциально, модификация микробиоты кишечника может приводить к изменению количественного и качественного состава микробиоты мочевыводящих путей, влагалища и других локализаций.

Модификация кишечного микробиома

Бактерии являются высоко пластичной и адаптивной системой. Модификация образа жизни и клинические вмешательства могут изменять микробиом кишечника (рис. 1). Следует принимать во внимание, что манипуляции, направленные на один или несколько видов бактерий (назначение антибактериальных лекарственных средств, пробиотиков, синбиотиков) могут опосредованно влиять на другие виды микроорганизмов ввиду наличия тесной взаимосвязи между ними [2, 3].

При модуляции микробиома необходимо уделять внимание потенциальным негативным последствиям, таким как увеличение доли патогенных видов микроорганизмов, передача устойчивости к антибиотикам или индукция патологических реакций хозяина.

Модификация образа жизни

В многочисленных исследованиях установлена взаимосвязь между характером питания, уровнем физической активности, наличием вредных привычек (курения, употребления алкоголя, психоактивных веществ) и микробиомом кишечника, а также других биотопов (кожи, ротовой полости, урогенитального тракта, др.) [14–32].

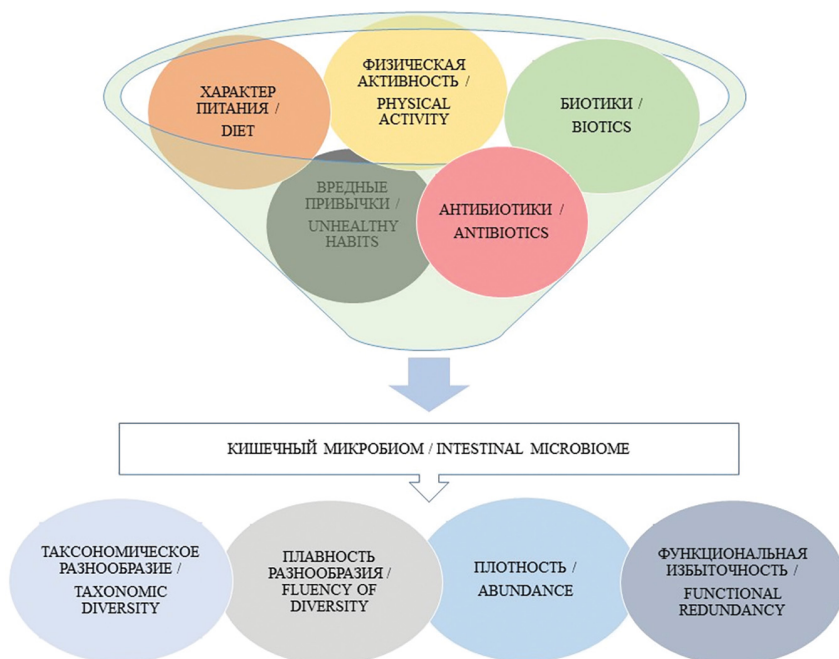


Рисунок 1. Основные факторы и параметры модификации кишечного микробиома
Figure 1. The main factors and parameters of modification of the intestinal microbiome

Характер питания

Взаимосвязь между питанием, микробиотой и здоровьем человека не вызывает сомнения. Диета является одним из ключевых факторов, определяющих вариабельность микробиома, и может быть важным связующим звеном между рационом питания и здоровьем человека. Долгосрочные диеты ассоциируются с динамическим изменением состава, метаболической активности микробиома кишечника, в то время как краткосрочных диетических изменений недостаточно, чтобы вызвать серьезные изменения в экосистеме [14].

Общий рацион питания, потребление и соотношение макро- и микроэлементов влияют на видовое разнообразие и метаболический профиль микробиома кишечника. Кроме продуктов ферментации макроэлементов (КЖК, жирных кислот с разветвленной цепью, фенольных метаболитов, др.) существует бесчисленное множество метаболитов, образующихся в результате биоконверсии пищевых субстратов, второстепенных компонентов пищевых продуктов, микроэлементов, которые могут потенциально влиять на здоровье человека [2, 3, 14].

Влияние на микробиом потребляемых с пищей углеводов обусловлено их характеристикой и особенностями пищеварения человека. Неперевариваемые пищевые волокна, по определению, не перевариваются сахаролитическими ферментами человека, соответственно, они подлежат ферментации в толстой кишке, а в случае устойчивости к ферментации — экскреции с калом. Пищевые волокна влияют на видовой состав и метаболический профиль микробиома кишечника. У людей с высоким потреблением растительной клетчатки наблюдается преобладание бактерий филума *Prevotella* над *Bacteroides*, высокое содержание *Bifidobacterium spp.* и *Lactobacillus spp.* по сравнению с диетами с низким содержанием клетчатки или плацебо [14, 15]. Когда количество неперевариваемых пищевых волокон снижено, бактерии могут перейти к альтернативным источникам энергии из рациона питания или могут разлагать гликаны хозяина, присутствующие в слое слизи кишечника, способствуя развитию воспалительных состояний, связанных с ними аллергических, инфекционных и аутоиммунных заболеваний [16].

Резистентный крахмал, который не переваривается в тонкой кишке, может обеспечить не меньше углеводного субстрата для микробиоты, чем пищевые волокна. Изменение микробиома кишечника в ответ на потребление разных видов резистентного крахмала (гранулированного, модифицированного, др.) может зависеть от исходного профиля микробиома человека. Аналогичным образом, неабсорбируемые сахарные спирты, встречающиеся в природе и добавляемые в пищу в качестве низкокалорийных подсластителей, обеспечивают субстрат для кишечной ферментации. Увеличение количества *Bifidobacterium spp.* наблюдается после потребления изомальтозы, мальтита, лактитола и ксилита [17]. Диеты с высоким содержанием углеводов способствуют росту *Clostridium cluster XVIII*, *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae* [5].

У людей с высоким потреблением жира (69,5 % жира в качестве энергии) изменяется состав микробиоты кишечника за счет увеличения бактерий, устойчивых к желчи, в том числе *Alistipes*, *Bilophia*, *Bacteroides* и снижения количества бактерий, субстратом которых являются углеводы — *Roseburia*, *Eubacterium*, *Ruminococcus* [18]. Диета с низким содержанием жира (20 % жира в качестве энергии) увеличивает альфа-разнообразие микробиоты кишечника и относительное обилие бактерий *Blautia* и *Faecalibacterium* [14, 19].

Количество и качество потребляемых белков (белок красного мяса, белого мяса, немясные источники белка) могут модулировать микробиом кишечника. Например, применение диеты с высоким содержанием белка и ограниченным потреблением калорий у пациентов с избыточным весом приводит к снижению численности *Eubacterium rectale* и *Collinsella aerofaciens* [14]. Однако, сложно ассоциировать изменения микробиома у этих пациентов только с потреблением белка, так как другие факторы, в частности, снижение потребления энергии, могли влиять на микробное разнообразие.

Несмотря на небольшое количество исследований по изучению модифицирующей функции витаминов и минералов на микробиом кишечника, не вызывает сомнения факт, что они играют важное значение в симбиотических отношениях между хозяином и микроорганизмами и выполняют определенную роль в формировании микробного состава в кишечнике. Витамин К и витамины группы В содержатся в рационе питания, но также могут синтезироваться кишечными бактериями, а затем распределяться между видами посредством перекрестного взаимодействия [1]. Конкуренция за минералы, которые являются необходимыми кофакторами для ряда метаболических процессов человека и микробов, также может определять виды, способные расти и сохраняться в экосистеме кишечника. Например, высокий уровень железа в кишечнике связан с усилением роста патогенных микроорганизмов [20].

Снижение риска хронических заболеваний связано со здоровыми режимами питания, такими как средиземноморская диета и диеты на растительной основе [21, 22].

Западная диета характеризуется высоким потреблением мяса, насыщенных жиров, сахаров, обработанных злаков и низким потреблением клетчатки. Западная модель питания у мужчин, проживающих в общинах, ассоциируется с более высокой численностью таких видов микроорганизмов, как *Alistipes*, *Anaerotruncus*, *Collinsella*, *Coprobacillus*, *Desulfovibrio*, *Dorea*, *Eubacterium* и *Ruminococcus* [14, 23]. В то же время *Prevotella copri*, направленная на переваривание углеводов, значительно реже встречается у лиц западной популяции [24].

Средиземноморская диета характеризуется высоким потреблением продуктов растительного происхождения, таких как фрукты, овощи, цельные злаки и бобовые, потреблением умеренного количества рыбы, птицы и вина, оливкового масла в качестве основного источника жира, небольшого количества молочных продуктов. Средиземноморская диета у людей с избыточным весом и ожирением демонстрирует увеличение *Faecalibacterium prausnitzii* (участвует в синтезе

КЖК — бутирата) и уменьшение *Ruminococcus gnavus* (предположительно, оказывает провоспалительное действие) [14, 25].

Вегетарианские диеты характеризуются высоким потреблением продуктов растительного происхождения, соответственно, клетчатки. Веганские диеты лишены всех продуктов животного происхождения. У беременных женщин при соблюдении вегетарианской диеты наблюдается увеличение бактерий рода *Roseburia* семейства *Lachnospiraceae* и снижение количества бактерий *Collinsella* и *Holdemanella* [26]. У веганов и вегетарианцев выше разнообразие микробных генов и белков, принимающих участие в гидролизе полисахаридов, белков и синтезе витаминов [14, 27].

Кетогенные диеты с очень низким содержанием углеводов характеризуются высоким потреблением жиров, умеренным потреблением белков и очень низким потреблением углеводов, что способствует развитию кетоза. Кетогенная диета у детей с резистентной к терапии эпилепсией может приводить к модификации микробиома кишечника — снижению численности бактерий типа *Firmicutes*, семейств *Bifidobacterium*, *Eubacterium rectale*, *Dialister* и увеличению бактерий типа *Bacteroides* [14, 28]. У элитных спортсменов после применения кетогенной диеты наблюдается увеличение бактерий типа *Bacteroides* и *Dorea* и снижение *Faecalibacterium* [29].

Модифицированная средиземноморско-кетогенная диета повышает обилие бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, родов *Akkermansia*, *Slackia*, *Christensenellaceae* и *Erysipelotrichaceae* и приводит к снижению бактерий семейства *Bifidobacterium* и *Lachnobacterium*. Интересно, что этот тип диеты связан со снижением биомаркеров болезни Альцгеймера в спинномозговой жидкости [14].

Палеолитическая диета характеризуется потреблением мяса на травяном корме, рыбы, морепродуктов, свежих фруктов и овощей, яиц, орехов и семян, растительных масел. У людей, приверженных палеолитической диете, наблюдается увеличение количества бактерий, устойчивых к желчи, аналогично людям с высоким потреблением жиров [14, 18].

Таким образом, характер питания человека, несомненно, влияет на видовое разнообразие и метаболический потенциал микробиома кишечника. Здоровый рацион питания, с высоким содержанием растительной пищи, поддерживает благоприятные профили микробиома с более высоким содержанием видов, способных к ферментации углеводов. Однако, ввиду высокого уровня межличностной изменчивости микробиома человека, четко определенные профили микробиома, которые соответствуют конкретным режимам питания или потребления питательных веществ, до настоящего времени не установлены. Перспективным направлением исследования является изучение роли диет в модификации микробиоты, метаболома, направленных на лечение и профилактику хронических заболеваний. Чтобы сформулировать клинически значимые рекомендации по питанию для повышения устойчивости микробиома кишечника, исследования микробиома должны интегрировать эпидемиологию

популяционного масштаба с узкими, но глубокими клиническими исследованиями в области персонализированного питания, включая подходы, помогающие понять механизмы индивидуальной реакции на модулирующие вмешательства. Кроме того, будущие исследования должны выходить за рамки подхода с одним питательным веществом и фокусироваться на влиянии всей диеты на микробиом кишечника [1, 14].

Физическая активность

Физическая активность является одним из основных факторов, который оказывает независимое влияние на состав и метаболическую активность микробных сообществ кишечника, приводя к общему увеличению биоразнообразия, увеличению числа бактерий, синтезирующих КЖК, утилизирующих лактат, при одновременном снижении потенциальных патобионтов. Некоторые из этих изменений имеют стойкий характер, не зависят от возраста, веса, потребления пищи [5, 30, 31].

Потенциальные механизмы, лежащие в основе модификации микробиома кишечника при физической активности, разнообразны — повышение перистальтики кишечника, активности кишечной нервной системы, секреции слизи, иммунитета слизистой оболочки кишечника, целостности слизистого барьера, доступности питательных веществ, изменение кровообращения, pH кишечника, энтерогапатической циркуляции желчных кислот, способности образования биопленок [30, 32].

Клинические вмешательства

Клинические вмешательства могут вызывать разнонаправленные изменения микробиома кишечника. С одной стороны, назначение антибактериальных лекарственных средств приводит к коллатеральному, часто негативному, изменению микробиома кишечника и формированию антибиотикорезистентных штаммов. С другой стороны, раскрытие защитного действия полезной микрофлоры и их биоактивных метаболитов привело к появлению различных функциональных биотиков, таких как пробиотики, пребиотики, синбиотики, постбиотики, пробиотики следующего поколения, психобиотики, онкобиотики, фармабиотики, интеллектуальные пробиотики и метабиотики, которые направлены на пользу здоровью человека и нашли широкое применение в клинической практике.

Антибактериальные лекарственные средства

Антибиотикотерапия вызывает одно из наиболее серьезных нарушений микробиома кишечника, действуя не только на патогены, на которые она направлена, но и на других представителей микробиоты. Например, антибиотики с выраженной активностью против анаэробов вызывают длительное снижение относительной численности *Bifidobacterium* (ципрофлоксацин, клиндамицин) и *Bacteroides* (клиндамицин) [33]. β-лактамы и фторхинолоны приводят к увеличению соотношения филумов *Bacteroides/Firmicutes* и снижению микробного разнообразия за счет сокращения основной

филогенетической микробиоты с 29 до 12 микробных таксонов [34]. В результате происходит снижение микробного разнообразия и функционального потенциала микробиоты кишечника [1–4].

Пероральный прием антибактериальных лекарственных средств оказывает не только прямое воздействие на рост микроорганизмов в кишечнике, но и приводит к уменьшению толщины пристеночной слизи, изменению pH кишечника, снижению синтеза антимикробных пептидов, КЖК (бутирата), иммунной толерантности [3]. Например, прием ампициллина связан со снижением количества кислотопродуцирующих бактерий и изменению pH кишечника от слабокислой до нейтральной реакции, пероральный прием ванкомицина приводит к снижению относительной численности *Coprococcus eutactus* и *Faecalibacterium prausnitzii* — продуцентов бутирата [35]. Протективная роль КЖК и кислой среды кишечника заключается в поддержании гомеостаза за счет противодействия массивному размножению таких опасных бактерий, как *Klebsiella* [3].

Последствием изменения микробиоты кишечника после применения антибиотиков может быть снижение устойчивости к колонизации патогенами, что повышает восприимчивость к инфекциям [36]. Примером может служить антибиотик-ассоциированная диарея, вызванная внутрибольничным патогеном *Clostridioides difficile* [1]. Еще одной проблемой может быть появление устойчивых к антибиотикам микроорганизмов, которые могут сохраняться в микробном сообществе длительное время после окончания антибиотикотерапии и вызывать трудности в лечении бактериальных инфекций [3, 37].

Длительность и характер изменений микробиома кишечника после проведения антибактериального лечения изучаются. По данным Kriss M., et al. (2018) бактериальное разнообразие снижается в течение недели после антибактериальной терапии, затем начинает восстанавливаться, но не возвращается в первоначальное состояние [38]. Представляет интерес долгосрочное (в течении нескольких лет и десятилетий) изучение видового состава микробиоты кишечника и антибиотикорезистентности бактерий у людей после назначения антибактериальных лекарственных средств.

Глубина повреждающего воздействия на представителей микробиоты кишечника зависит от химической природы, целевого спектра действия, фармакокинетических и фармакодинамических свойств, дозы и продолжительности, способа введения и выведения лекарственного средства, микробного разнообразия, функциональной избыточности, метаболической гибкости микробиома кишечника до начала лечения, иммунологической толерантности, толщины слизи, степени кровоснабжения и насыщения кислородом, уровня перистальтики кишечника и некоторых других факторов. В связи с этим степень и направление изменений в ответ на лечение антибактериальными лекарственными средствами в высшей степени индивидуальны [35].

Обоснованное назначение антибактериальных лекарственных средств, ранняя деэскалация антибактериальной терапии позволяют снизить неблагоприятные воздействия антибиотиков на микробиом человека.

Кроме того, в настоящее время разрабатываются альтернативные методы противомикробной терапии, которые направлены на избирательное уничтожение возбудителей инфекции без повреждения других представителей микробиома.

Пребиотики

Пребиотики — вещества, которые приводят к специфическим изменениям состава и/или функции микробиоты, направленным на пользу здоровью человека. К наиболее важным группам пребиотиков относят вещества из группы фруктоолигосахаридов и галактоолигосахаридов, которые при пероральном приеме избирательно ферментируются кишечными микроорганизмами до КЖК, в основном ацетата, пропионата и бутирата, которые взаимодействуют с рецепторами свободных жирных кислот и, таким образом, модулируют метаболическую активность кишечных колонцитов и энтероцитов, укрепляют целостность эпителия кишечника, поддерживают гомеостаз кишечника, влияют на иммунную систему, изменяют эпигенетическую сигнатуру хозяина [3, 6, 39].

Пробиотики

Пробиотики — это препараты живых микроорганизмов, которые направлены на пользу здоровью организма человека при использовании в адекватных количествах [3, 39, 40].

Среди полезных функций пробиотиков известны такие как поддержание устойчивости к колонизации, улучшение метаболизма и утилизации конечных продуктов распада энергетических субстратов, продукция веществ, необходимых для человека, регуляция местного иммунитета, восстановление кишечного барьера, улучшение метаболизма лекарств и ксенобиотиков, регуляция метаболизма желчных кислот, восстановление собственной микробиоты человека. Антагонистическая активность пробиотиков против широкого спектра патогенных микроорганизмов может быть опосредована синтезом противомикробных соединений, таких как органические кислоты, перекись водорода, КЖК, диоксид углерода, диацетил, реутерин, ацетальдегид, фенилмолочная кислота, бактериоцины и бактериоциноподобные ингибирующие соединения, биосурфактанты и другие низкомолекулярные соединения [6].

Адгезивность пробиотиков, которая ранее считалась важным полезным свойством бактерии, в настоящее время относится к отрицательному признаку штамма, так как многие адгезины рассматриваются как факторы патогенности и адгезия пробиотических бактерий к эпителию кишечника может осуществляться только при отсутствии слизистого слоя, что характерно для патологии.

В качестве пробиотиков чаще применяют бактерии родов *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Bacillus* spp., отдельные штаммы *Escherichia Coli* и грибов рода *Saccharomyces*. Пробиотики обладают широким спектром действия, могут быть монокомпонентные и поликомпонентные. Zendeboodi F., et al. (2020) предложили новую концепцию истинных пробиотиков и псевдопробиотиков, основанную на их

метаболической активности. Она заключается в том, что истинные пробиотики включают жизнеспособные микроорганизмы, способные синтезировать биохимические метаболиты, псевдопробиотики состоят из спор и бактерий, которые подверглись любому типу воздействия (температура, pH, недостаток питательных веществ, осмотическое давление и т.д.), приводящему к метаболическому покою [39, 41].

Клинические исследования выявили эффективность применения некоторых штаммов пробиотиков у большинства пациентов с синдромом раздраженного кишечника, воспалительными заболеваниями кишечника [6, 42]. Однако, в зависимости от индивидуальных особенностей организма человека и сопутствующих заболеваний, пробиотики могут оказывать не только позитивное или нейтральное, но и, в редких случаях, негативное воздействие на организм [3, 6, 42]. В связи с этим назначение пробиотиков должно быть обоснованным и индивидуальным, включая мониторинг нежелательных реакций.

Синбиотики

Концепция синбиотиков основана на комбинации пребиотиков (веществ) и пробиотиков (микроорганизмов), которая повышает жизнеспособность, выживаемость и успешную имплантацию или колонизацию пробиотических бактерий в кишечнике. Например, хорошо изучена комбинация бифидобактерий или лактобацилл с фруктоолигосахаридами, инулином и олигофруктозой. Синбиотическая комбинация проявляет синергетический эффект, подавляя рост патогенных и усиливая рост полезных микроорганизмов. Пребиотики в сочетании с пробиотиками улучшают усвоение минералов, снижают уровень холестерина, нормализуют метаболический профиль и препятствуют развитию сахарного диабета 2 типа, ожирения и воспаления. Несмотря на многочисленные положительные эффекты синбиотиков, для их разработки должен проводиться тщательный отбор пробиотиков и пребиотиков для обеспечения максимального благотворного воздействия на здоровье человека [3, 6, 39].

Фармабиотики

Фармабиотики — это полезные комменсальные микробы, дрожжи, бактериофаги или их производные биомолекулы (витамины, КЖК, γ -аминомасляная кислота, серотонин, катехоламины, ацетилхолин, конъюгированная линолевая кислота, антимикробные, экзополисахариды), которые доказали эффективность и безопасность в клинических испытаниях [6, 39].

Постбиотики (мета-, парaproбиотики)

Постбиотики — нежизнеспособные бактериальные продукты или продукты метаболизма микроорганизмов, которые обладают биологической активностью в организме хозяина. Постбиотические молекулы представляют собой смесь метаболических продуктов живых пробиотических бактерий, таких как витамины, КЖК, внеклеточно-секретируемые биосурфактанты, секретируемые белки или пептиды, органические кислоты,

бесклеточный супернатант, аминокислоты и высвобождаемые компоненты после бактериального лизиса. Ультрафиолетовые лучи (5-30 мин), тепловая инаktivация (60-121 °C / 5-60 мин), ионизационное излучение (10 кГр) и обработка ультразвуком используются для получения различных постбиотических компонентов [39].

Парапробиотики представляют собой инаktivированные/нежизнеспособные микробные клетки пробиотиков, содержащие тейхоевые кислоты, мукопептиды, полученные из пептидогликанов, поверхностные белки, полисахариды, такие как экзополисахариды, поверхностные выступающие молекулы, такие как пили, фимбрии, жгутики или сырые клеточные экстракты со сложным химическим составом, которые при введении в достаточных количествах приносят пользу человеку [6, 39].

Трансплантация фекальной микробиоты

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) является медицинской процедурой, которая основана на замене микробиоты хозяина микробиотой здорового донора [3, 5, 43].

ТФМ может рассматриваться в качестве альтернативного способа лечения пациентов с *Clostridioides difficile*-ассоциированной инфекцией: часто рецидивирующей — при наличии двух эпизодов, потребовавших госпитализации или трех и более подтвержденных эпизодов заболевания; тяжелой — при отсутствии ответа на стандартное лечение; fulminантной — в случае невозможности проведения хирургического вмешательства [44, 45].

ТФМ может быть перспективным методом лечения многих заболеваний и расстройств, связанных с изменением микробиоты кишечника — метаболических заболеваний, функциональных и воспалительных заболеваний кишечника, заболеваний печени, аутоиммунных, гематологических, нейродегенеративных, аллергических заболеваний, аутизма, злокачественных новообразований, при резистентности к антибактериальным препаратам [3, 5, 44, 45]. Однако, следует учитывать наличие возможных нежелательных реакций после проведения ТФМ (рис. 2) [3, 6, 45].

Таким образом, несмотря на свою доказанную эффективность, ТФМ остается комплексной и затратной процедурой, которая имеет риски развития побочных коллатеральных эффектов.

Перспективные направления модуляции микробиома кишечника

Наиболее перспективные направления модуляции микробиома кишечника с лечебной и профилактической целью представлены в таблице 1 [3, 6, 46].

Для снижения неблагоприятных последствий ТФМ перспективным направлением является введение пациенту микробных коктейлей и аутопробиотиков. В состав наиболее перспективных микробных коктейлей могут быть включены микроорганизмы семейств *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, *Bacteroides* [3]. Другие



Таблица 1. Перспективные направления микробиом-ассоциированных вмешательств
Table 1. Prospects of microbiome-associated interventions

Наименование вмешательства / Type of the intervention	Принцип вмешательства / The principle of the intervention	Потенциальные эффекты вмешательства / Potential effects of the intervention
Микробные коктейли / Microbial cocktails	введение пациенту подготовленной и очищенной смеси из полезных представителей микробиома / administration to the patient of a prepared and purified mixture of beneficial types of the microbiome	- альтернатива трансплантации фекальной микробиоты/ alternative fecal microbiota transplantation - влияние на метаболические процессы/ effect on metabolic processes
Персонализированная симбионтная терапия (аутопробиотики)/ Personalized symbiotic therapy (autoprobiotics)	выделение чистых культур отдельных представителей микробиоты, их генетический анализ, культивирование вне организма и введение обратно в кишечник человека/ isolation of pure cultures of individual types of the microbiota, their genetic analysis, cultivation outside the body and administration back into the human intestine	- альтернатива трансплантации фекальной микробиоты/ alternative fecal microbiota transplantation - профилактика и контроль течения заболеваний/ prevention and diseases control
Пробиотики следующего поколения / Next-generation probiotics	использование нетрадиционных кишечных комменсальных бактерий, таких как <i>Akkermansia muciniphila</i> , <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Eubacterium hallii</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> , представителей кластеров клостридий IV, XIVa и XVIII и др. и их метаболитов / the use of non-traditional intestinal commensal bacteria, such as <i>Akkermansia muciniphila</i> , <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Eubacterium hallii</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> , clusters of Clostridium IV, XIVa and XVIII, etc. and their metabolites	расширение потенциала пробиотиков / expanding the potential of probiotics
Бактериальные лиганды / Bacterial ligands	введение микробных лигандов — агонистов Толл-подобных рецепторов — 4, 5, 7/8 / administration of microbial ligands — agonists of Toll-like receptors — 4, 5, 7/8	восстановление врожденного иммунитета и защита от развития инфекции / restoration of innate immunity and protection against infection
Малые молекулы / Small molecules	введение тиопептидов — лактоциллина, рибоцила, бактериоцинов (турицина CD, авидоцина CD) / administration of thiopeptides — lactocillin, ribocil, bacteriocins (turicin CD, avidocin CD)	целенаправленное воздействие на патогенные микроорганизмы / targeted exposure to pathogenic microorganisms
Таргетная антибактериальная терапия / Targeted antibacterial therapy	введение конъюгированного комплекса «антибиотик-антитело против патогена» / administration of the conjugated complex «antibiotic-antibody against pathogen»	целенаправленное воздействие на патогенные микроорганизмы, в том числе внутриклеточные / targeted exposure to pathogenic microorganisms, including intracellular
CRISP-CAS9 методы геной инженерии / CRISPR-CAS9 methods of genetic engineering	CRISP-CAS9 представляет собой иммунную систему бактерий, которая может быть модифицирована методами молекулярной генетики / CRISP-CAS9 is a bacterial immune system that can be modified by molecular genetics methods	целенаправленное воздействие на патогенные микроорганизмы, в том числе устойчивые к антибиотикам / targeted exposure to pathogenic microorganisms, including those resistant to antibiotics

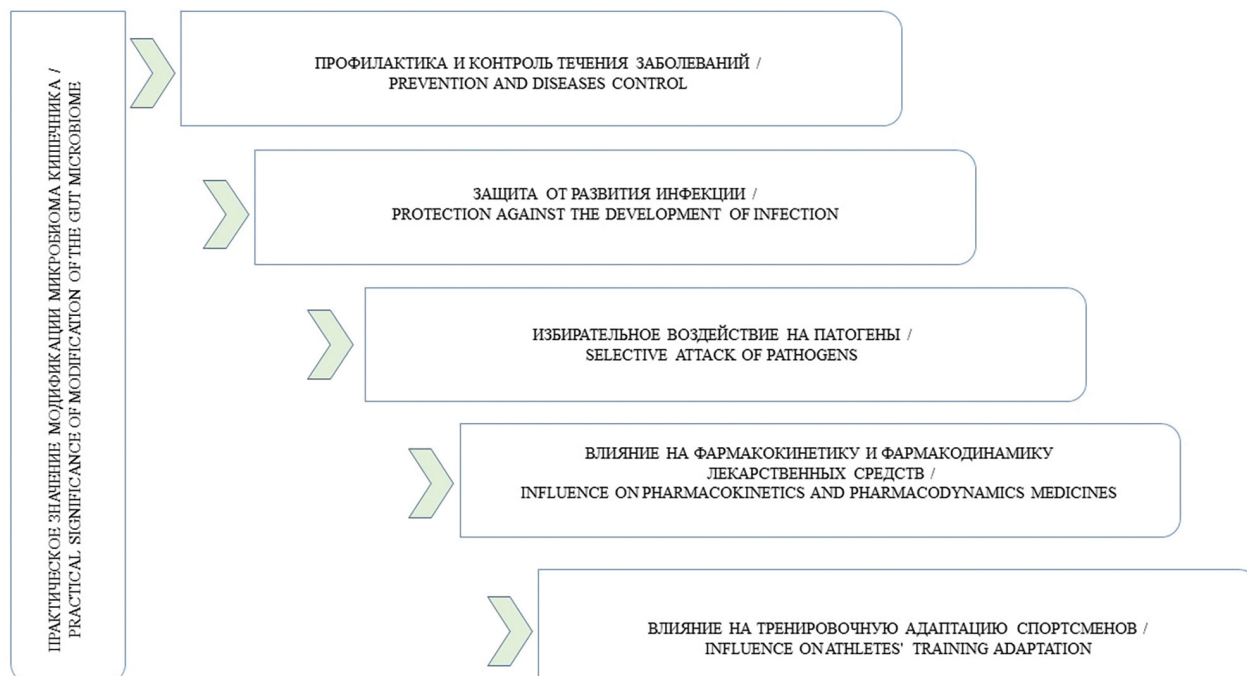


Рисунок 3. Потенциальные практико-ориентированные перспективы модификации микробиома кишечника
Figure 3. Potential practice-oriented prospects for modification of the gut microbiome

виды микроорганизмов могут быть использованы в зависимости от конечной цели. Например, введение экспериментальным животным с почечной недостаточностью микробного коктейля из трех штаммов бактерий фекальной микробиоты (родов *Escherichia*, *Bacillus*, *Enterobacter*), которые метаболизируют мочевины и креатинин в аминокислоты, приводит к значительному снижению концентрации мочевины и креатинина в крови животных и не вызывает побочных эффектов [47]. Перспективным является изучение эффективности и безопасности микробных коктейлей у спортсменов и пациентов с различными заболеваниями [5, 48].

Масштабное применение антибактериальных лекарственных средств привело к развитию инфекций, возникающих на фоне колонизации пациентов антибиотикорезистентными патогенами, например, ванкомицинрезистентными энтерококками, метициллинрезистентным золотистым стафилококком и чрезвычайно резистентными энтеробактериями. В связи с высоким повреждающим потенциалом классических антибактериальных лекарственных средств рассматриваются альтернативные методы целенаправленного воздействия на патогенные микроорганизмы — назначение таргетной антибактериальной терапии, малых молекул, бактериофагов, CRISPR-CAS9 методов геной инженерии [3].

Практическое значение модификации кишечного микробиома

Стремительное развитие науки и проведение большого количества исследований в области изучения микробиома человека, его характеристик, роли в организме человека, взаимосвязи с развитием заболеваний приведут

к внедрению в клиническую практику рекомендаций, основанных на методах воздействия на микробиом пациентов с конкретными целями, например, для профилактики атеросклероза, неалкогольной жировой болезни печени, контроля течения сахарного диабета, оптимизации ответа на лечение онкологических заболеваний, повышения выносливости и ускорения восстановления спортсменов после нагрузки (рис. 3)[3–5, 29–31].

Главными методами воздействия на микробиом человека будут модификация образа жизни, специализированные диеты, введение полезных микробных сообществ, индивидуализированная антибактериальная терапия.

Заключение

Накопление новых научных знаний привело к пониманию роли микробиома кишечника в качестве органа, который поддерживает и регулирует гомеостаз организма человека, участвует в патогенезе патологических состояний и заболеваний. Многочисленные научные исследования установили взаимосвязь между дисбалансом кишечного микробиома и развитием соматических и психических заболеваний, таких как ожирение, сахарный диабет, бронхиальная астма, аллергические заболевания, атопическая экзема, неалкогольная жировая болезнь печени, воспалительные заболевания кишечника, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера и некоторых других [1–3, 11]. Обсуждается роль микроорганизмов кишечника в развитии анкилозирующего спондилоартрита, системной красной волчанки, псориаза, бактериального вагиноза, инфекций мочевыводящих путей [3, 4]. Доказано, что кишечная микробиота участвует в биотрансформации лекарственных средств,

повышая или, наоборот, снижая их эффективность [3]. Поэтому в ближайшем будущем при изучении фармакокинетики или компьютерном моделировании новых лекарственных средств придется учитывать особенности кишечной микробиоты.

Представление о параметрах, характеризующих микробиом в норме, в настоящее время только формируется. Большое количество микроорганизмов и их роль в организме человека остаются неидентифицированными. Воздействия, направленные на модификацию микробиома кишечника, лежат в основе микробиом-ассоциированной медицины, которая является активно развивающейся областью науки. Однако на практике не всегда возможно оценить диапазон потенциальных взаимодействий между вмешательством и рационом питания хозяина, геномом, иммунной системой, местными комменсальными бактериями, что может приводить к отсутствию должного ответа на вмешательство или развитию негативных эффектов. В связи с этим уникальные проекты по изучению микробиома кишечника и возможностей его программируемой модуляции при заболеваниях человека являются базисом для новых знаний о микробиоме, которые будут способствовать развитию персонализированной медицины.

Вклад авторов:

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

Малаева Е.Г. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1051-0787>): концепция и дизайн статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, взаимодействие с редакцией в процессе подготовки публикации к печати

Стома И.О. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0483-7329>): научная консультация, редактирование текста, 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

Malaeva E.G. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1051-0787>): concept and design of the article, review of literature on the topic of the article, writing the text of the manuscript, interaction with the editors in the process of preparing the publication for printing

Stoma I.O. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0483-7329>): scientific advising, text editing, approval of the final version of the article

Список литературы/ References:

1. Fassarella M., Blaak E.E., Penders J., et al. Gut microbiome stability and resilience: elucidating the response to perturbations in order to modulate gut health. *Gut*. 2021; 70(3): 595–605. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321747>
2. Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я. Метаболический дисбиоз кишечника и его биомаркеры. Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология. 2015; 124(12): 6–29. Sitkin S.I., Tkachenko E.I., Vahitov T.Ya. Metabolic intestinal dysbiosis and its biomarkers. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015; 124(12): 6–29 [In Russian].
3. Стома И.О. Микробиом в медицине. Москва, ГЭОТАР-Медиа. 2020; 320 с. Stoma I.O. Microbiome in medicine. Moscow, GEOTAR-Media. 2020; 320 p. [In Russian].
4. Малаева, Е.Г. Инфекции мочевыводящих путей и микробиота. Проблемы здоровья и экологии. 2021; 18(3): 5–14. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-1> Malaeva E.G. Urinary tract infections and microbiota. *Health and Ecology Issues*. 2021; 18(3): 5–14 [In Russian]. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-1>
5. Quigley E.M.M., Gajula P. Recent advances in modulating the microbiome. *F1000Res*. 2020; 27(9). <https://doi.org/10.12688/f1000research.20204.1>
6. Даниленко В.Н., Ильясов Р.А., Юнес Р.А. и др. Жебраковские чтения X. Минск, Институт генетики и цитологии НАН Беларуси. 2021; 68 с. Danilenko V.N., Ilyasov R.A., Yunes R.A., et al. Zhebrakov readings X. Minsk, Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus. 2021; 68 p. [In Russian].
7. Kolodziejczyk A.A., Zheng D., Elinav E. Diet-microbiota interactions and personalized nutrition. *Nature Reviews Microbiology*. 2019; 17(12): 742–753. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0256-8>
8. Belzer C., Chia L.W., Aalvink S., et al. Microbial metabolic networks at the mucus layer lead to diet-independent butyrate and vitamin B12 production by intestinal symbionts. *mBio*. 2017; 8(5): e00770–00717. <https://doi.org/10.1128/mBio.00770-17>
9. Sassone-Corsi M., Nuccio S.-P., Liu H., et al. Microcins mediate competition among Enterobacteriaceae in the inflamed gut. *Nature*. 2016; 540: 280–283. <https://doi.org/10.1038/nature20557>
10. Pappenfort K., Bassler B.L. Quorum sensing signal-response systems in gram-negative bacteria. *Nature Reviews Microbiology*. 2016; 14(9): 576–588. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.89>
11. Perez-Carrasco V., Soriano-Lerma A., Soriano M., et al. Urinary Microbiome: yin and yang of the urinary tract. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021; 11: 617002. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.617002>
12. Dubourg G., Morand A., Mekhalif F., et al. Deciphering the urinary microbiota repertoire by culturomics reveals mostly anaerobic bacteria from the gut. *Frontiers in Microbiology*. 2020; 11: 513305. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.513305>
13. Tariq R., Pardi D.S., Tosh P.K., et al. Fecal microbiota transplantation for recurrent Clostridium difficile infection reduces recurrent urinary tract infection frequency. *Clinical Infectious Diseases*. 2017; 65 (10): 1745–1747. <https://doi.org/10.1093/cid/cix618>
14. Dahl W.J., Rivero M.D., Lambert J.M. Diet, nutrients and the microbiome. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2020; 171: 237–263. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2020.04.006>
15. So D., Whelan K., Rossi M., et al. Dietary fiber intervention on gut microbiota composition in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2018; 107(6): 965–983. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy041>
16. Costea P.I., Hildebrand F., Arumugam M., et al. Enterotypes in the landscape of gut microbial community composition. *Nature Microbiology*. 2018; 3(1): 8–16. <https://doi.org/10.1038/s41564-017-0072-8>
17. Ruiz-Ojeda F.J., Plaza-Diaz J., Saez-Lara M.J., et al. Effects of sweeteners on the gut microbiota: a review of experimental studies and clinical trials. *Advances in Nutrition*. 2019; 10: s31–s48. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy037>
18. David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N., et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014; 505: 559–563. <https://doi.org/10.1038/nature12820>
19. Wan Y., Wang F., Yuan J., et al. Effects of dietary fat on gut microbiota and faecal metabolites, and their relationship with cardiometabolic risk factors: a 6-month randomized controlled-feeding trial. *Gut*. 2019; 68(8): 1417–1429. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317609>

20. Pallega A., Mikkelsen K.H., Forslund S.K., et al. Recovery of gut microbiota of healthy adults following antibiotic exposure. *Nature Microbiology*. 2018; 3: 1255–1265. <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0257-9>
21. Tosti V., Bertozzi B., Fontana L. Health benefits of the mediterranean diet: metabolic and molecular mechanisms. *The Journals of Gerontology Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. 2018; 73(3): 318–326. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx227>
22. Kahleova H., Levin S., Barnard N. Cardio-metabolic benefits of plant-based diets. *Nutrients*. 2017; 9(8): 848. <https://doi.org/10.3390/nu9080848>
23. Shikany J.M., Demmer R.T., Johnson A.J., et al. Association of dietary patterns with the gut microbiota in older, community-dwelling men. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2019; 110(4): 1003–1014. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz174>
24. Tett A., Huang K.D., Asnicar F., et al. The Prevotella copri complex comprises four distinct clades underrepresented in Westernized populations. *Cell Host Microbe*. 2019; 26(5): 666–679. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.08.018>
25. Meslier V., Laiola M., Roager H.M., et al. Mediterranean diet intervention in overweight and obese subjects lowers plasma cholesterol and causes changes in the gut microbiome and metabolome independently of energy intake. *Gut*. 2020; 69(7): 1258–1268. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-320438>
26. Barrett H.L., Gomez-Arango L.F., Wilkinson S.A., et al. A vegetarian diet is a major determinant of gut microbiota composition in early pregnancy. *Nutrients*. 2018; 10(7): 890. <https://doi.org/10.3390/nu10070890>
27. De Angelis M., Ferrocino I., Calabrese F.M., et al. Diet influences the functions of the human intestinal microbiome. *Scientific Reports*. 2020; 10(1): 4247. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61192-y>
28. Zhang Y., Zhou S., Zhou Y., et al. Altered gut microbiome composition in children with refractory epilepsy after ketogenic diet. *Epilepsy research*. 2018; 145: 163–168. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2018.06.015>
29. Murtaza N., Burke L.M., Vlahovich N., et al. The effects of dietary pattern during intensified training on stool microbiota of elite race walkers. *Nutrients*. 2019; 11(2): 261. <https://doi.org/10.3390/nu11020261>
30. Pedersini P., Turrone S., Villafañe J.H. Gut microbiota and physical activity: is there an evidence-based link? *Science of the Total Environment*. 2020; 727: 138648. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138648>
31. Mailing L.J., Allen J.M., Buford T.W., et al. Exercise and the gut microbiome: a review of the evidence, potential mechanisms, and implications for human health. *Exercise and sport sciences reviews*. 2019; 47(2): 75–85. <https://doi.org/10.1249/JES.0000000000000183>
32. de Sire A., de Sire R., Petit V., et al. Gut-joint Axis: the role of physical exercise on gut microbiota modulation in older people with osteoarthritis. *Nutrients*. 2020; 12(2): 574. <https://doi.org/10.3390/nu12020574>
33. Rashid M.-U., Weintraub A., Nord C.E. Development of antimicrobial resistance in the normal anaerobic microbiota during one year after administration of clindamycin or ciprofloxacin. *Anaerobe*. 2015; 31: 72–77. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2014.10.004>
34. Panda S., El khader I., Casellas F., et al. Short-term effect of antibiotics on human gut microbiota. *PLoS One*. 2014; 9(4): e95476. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095476>
35. Reijnders D., Goossens G.H., Hermes G.D., et al. Effects of gut microbiota manipulation by antibiotics on host metabolism in obese humans: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Cell metabolism*. 2016; 24: 63–74. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.06.016>
36. Kim S., Covington A., Pamer E.G. The intestinal microbiota: antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens. *Immunological reviews*. 2017; 279: 90–105. <https://doi.org/10.1111/imr.12563>
37. Willmann M., Vehreschild M.J.G.T., Biehl L.M., et al. Distinct impact of antibiotics on the gut microbiome and resistome: a longitudinal multicenter cohort study. *BMC biology*. 2019; 17: 76. <https://doi.org/10.1186/s12915-019-0692-y>
38. Kriss M., Hazleton K.Z., Nusbacher N.M., et al. Low diversity gut microbiota dysbiosis: drivers, functional implications and recovery. *Current Opinion in Microbiology*. 2018; 44: 34–40. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2018.07.003>
39. Nataraj B.H., Shivanna S.K., Rao P., et al. Evolutionary concepts in the functional biotics arena: a mini-review. *Food Science and Biotechnology*. 2020; 16(30): 487–496. <https://doi.org/10.1007/s10068-020-00818-3>
40. Reid G., Gadir A.A., Dhir R. Probiotics: reiterating what they are and what they are not. *Frontiers in microbiology*. 2019; 12(10): P. 424. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00424>
41. Zendeboodi F., Khorshidian N., Mortazavian A.M., et al. Probiotic: conceptualization from a new approach. *Current Opinion in Food Science*. 2020; 32: 103–123. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2020.03.009>
42. Farup P.G., Jacobsen M., Ligeard S.C., et al. Probiotics, symptoms, and gut microbiota: what are the relations? A randomized controlled trial in subjects with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology Research and Practice*. 2012: 214102. <https://doi.org/10.1155/2012/214102>
43. Wang J.W., Kuo C.H., Kuo F.C., et al. Fecal microbiota transplantation: review and update. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2019; 118: S23–S31. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.08.011>
44. Cammarota G., Ianiro G., Tilg H., et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. 2017; 66(4): 569–580. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313017>
45. Якупова А.А., Абдулхаков С.Р., Сафин А.Г. и др. Трансплантация фекальной микробиоты: критерии выбора донора, подготовки и хранения биоматериала (обзор современных рекомендаций). *Терапевтический архив*. 2021; 93(2): 215–221. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.02.200615>
46. Yakupova A.A., Abdulkhakov S.R., Safin A.G., et al. Fecal microbiota transplantation: criteria for donor selection, preparation and storage of biomaterial (review of current recommendations). *Therapeutic Archive*. 2021; 93(2): 215–221 [In Russian]. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.02.200615>
47. Suvorov A., Karaseva A., Kotyleva M., et al. Autoprobiotics as an approach for restoration of personalised microbiota. *Frontiers in Microbiology*. 2018; 9: 1869. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01869>
48. Zheng D.W., Pan P., Chen K.W., et al. An orally delivered microbial cocktail for the removal of nitrogenous metabolic waste in animal models of kidney failure. *Nature Biomedical Engineering*. 2020; 4(9): 853–862. <https://doi.org/10.1038/s41551-020-0582-1>
49. Scheiman J., Luber J.M., Chavkin T.A., et al. Meta-omics analysis of elite athletes identifies a performance-enhancing microbe that functions via lactate metabolism. *Nature Medicine*. 2019; 25(7): 1104–1109. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0485-4>

**Д.В. Гарбузенко**ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Челябинск, Россия

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ФЕКАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ ПРИ ТЯЖЁЛОМ АЛКОГОЛЬНОМ ГЕПАТИТЕ

D.V. Garbuzenko

South Ural State Medical University; Chelyabinsk, Russia

Pathophysiological Prerequisites and Therapeutic Potential of Fecal Microbiota Transplantation in Severe Alcoholic Hepatitis

Резюме

Из-за высокой заболеваемости и смертности проблема тяжёлого алкогольного гепатита до настоящего времени не теряет своей актуальности. При отсутствии специфической терапии, связанная с ним одномоментная выживаемость невелика, а показатели летальности достигают 30-50 %. Хотя назначение кортикостероидов является научно обоснованным лечением первой линии тяжёлого алкогольного гепатита, кратковременный ответ наблюдается примерно у 60 % пациентов, без преимуществ в долгосрочной выживаемости по сравнению с плацебо. Следует также учитывать возникновение неблагоприятных побочных реакций на их применение примерно у 50 % пациентов, а также риск осложнений, в частности, бактериальных и грибковых инфекций. Препараты второй линии, например, пентоксифиллин, этанерцепт, инфликсимаб, N-ацетилцистеин и др. при тяжёлом алкогольном гепатите улучшения клинического исхода не показали. В современных руководствах обсуждается целесообразность трансплантации печени у тщательно отобранных, не отвечающих на лечение кортикостероидами больных тяжёлым алкогольным гепатитом. Тем не менее, из-за многочисленных противоречий говорить о внедрении данного подхода в клиническую практику ещё рано. В последние годы были достигнуты определённые успехи в понимании патофизиологических механизмов развития алкогольного гепатита, что послужило толчком для новых направлений его патогенетической терапии. Одно из таких направлений — разработка и совершенствование методик, обеспечивающих кишечный эубиоз, в частности, посредством трансплантации фекальной микробиоты. Целью обзора было описать патофизиологические предпосылки и терапевтический потенциал трансплантации фекальной микробиоты от здоровых доноров больным тяжёлым алкогольным гепатитом. Экспериментальные исследования показали положительное влияние трансплантации фекальной микробиоты на микрофлору кишечника, которое приводило к ослаблению индуцированного алкоголем повреждения печени. У пациентов с тяжёлым алкогольным гепатитом данная методика уменьшала выраженность его симптоматики и способствовала увеличению выживаемости по сравнению с получавшими кортикостероиды. Эти предварительные результаты вселяют оптимизм и создают условия для дальнейших клинических испытаний с включением большой когорты больных тяжёлым алкогольным гепатитом для определения групп пациентов, кому трансплантация фекальной микробиоты будет наиболее эффективна с минимальным риском осложнений.

Ключевые слова: тяжёлый алкогольный гепатит, патогенез, терапия, микробиота кишечника, трансплантация фекальной микробиоты

Конфликт интересов

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

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 02.04.2022 г.

Принята к публикации 11.05.2022 г.

Для цитирования: Гарбузенко Д.В. ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ФЕКАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ ПРИ ТЯЖЁЛОМ АЛКОГОЛЬНОМ ГЕПАТИТЕ. Архив внутренней медицины. 2022; 12(5): 352-362. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-5-352-362. EDN: GYWNEQ

*Контакты: Дмитрий Викторович Гарбузенко, e-mail: garb@inbox.ru

*Contacts: Dmitry V. Garbuzenko, e-mail: garb@inbox.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9809-8015>

Abstract

Due to the high morbidity and mortality, the problem of severe alcoholic hepatitis has not lost its relevance to date. In the absence of specific therapy, the associated to him one-month survival rate is low, and mortality rates reach 30-50 %. Although the use of corticosteroids is a scientifically proven first-line treatment for severe alcoholic hepatitis, a short-term response is observed in approximately 60 % of patients with no long-term survival benefits compared to placebo. It should also take into account the occurrence of adverse side reactions to their use in about 50 % of patients, as well as the risk of complications, in particular, bacterial and fungal infections. The second-line drugs, for example, pentoxifylline, etanercept, infliximab, N-acetylcysteine, etc. in severe alcoholic hepatitis did not show an improvement in the clinical outcome. The modern guidelines discuss the feasibility of liver transplantation in carefully selected patients who do not respond to corticosteroid treatment with severe alcoholic hepatitis. Nevertheless, due to numerous contradictions, it is too early to talk about the introduction of this approach into clinical practice. In recent years, some progress has been made in understanding the pathophysiological mechanisms of the development of alcoholic hepatitis, which served as an impetus for new directions of its pathogenetic therapy. One of them is the techniques that provide intestinal eubiosis, in particular, through the fecal microbiota transplantation. The purpose of the review was to describe the pathophysiological prerequisites and therapeutic potential of fecal microbiota transplantation from healthy donors to patients with severe alcoholic hepatitis. Experimental studies have shown a positive effect of fecal microbiota transplantation on the intestinal microflora, which led to a weakening of alcohol-induced liver damage. In patients with severe alcoholic hepatitis, it improved the severity of its symptoms and contributed to increased survival compared to those receiving corticosteroids. These preliminary results are encouraging and create conditions for further clinical trials involving a large cohort of patients with severe alcoholic hepatitis, which will allow us to identify those for whom fecal microbiota transplantation will be most effective with minimal risk of complications.

Key words: *severe alcoholic hepatitis, pathogenesis, therapy, gut microbiota, fecal microbiota transplantation*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 02.04.2022

Accepted for publication on 11.05.2022

For citation: Garbuzenko D.V. Pathophysiological Prerequisites and Therapeutic Potential of Fecal Microbiota Transplantation in Severe Alcoholic Hepatitis. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(5): 352-362. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-5-352-362. EDN: GYWNEQ

АГ — алкогольный гепатит, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ИЛ — интерлейкин, ЛПС — липополисахариды, ТФМ — трансплантации фекальной микробиоты, СТП — Child-Turcotte-Pugh, DAMPs — ассоциированные с повреждением молекулярные паттерны, FDA — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, MDF — модифицированная дискриминантная функция Мэддрей, MELD — Model for End-stage Liver Disease, PAMPs — патоген-ассоциированные молекулярные паттерны, TLR — Toll-подобные рецепторы

Введение

Алкогольный гепатит (АГ) — синдром, характеризующийся развитием острой печёночной недостаточности на фоне хронической (англ. acute-on-chronic liver failure), вызванной длительным и активным употреблением алкоголя. Его отличительными клиническими признаками являются прогрессирующая желтуха, которая сопровождается лихорадкой (даже при отсутствии инфекции), недомоганием, потерей веса и нутритивной недостаточностью, с наличием или отсутствием других проявлений печёночной декомпенсации (например, асцита и/или энцефалопатии). Лабораторный профиль при АГ, как правило, выявляет нейтрофилию, гипербилирубинемия (>50 моль/л), повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) в сыворотке крови более чем в два раза (хотя редко >300 МЕ/мл), при этом соотношение АСТ/АЛТ (аланинаминотрансфераза) обычно превышает 1,5–2,0. При тяжёлом течении заболевания часто наблюдаются увеличение протромбинового времени, гипоальбуминемия и тромбоцитопения. Такие гистологические признаки как баллонная дистрофия гепатоцитов, содержащих окруженные нейтрофилами аморфные эозинофильные включения, называемые тельцами Мэллори-Денка, канальцевый и/или протоковый холестаз, фиброз и мегамитохондрии считаются

независимыми предикторами краткосрочного прогноза [1]. Неблагоприятное влияние на исход АГ оказывают инфекционные осложнения, которые встречаются примерно у половины страдающих им пациентов [2]. При наличии полиорганной недостаточности одномесячная летальность достигает 35-50 %, а в течение ближайшего года умирают ещё 50 % выживших [3].

Общепризнанной прогностической моделью для оценки тяжести АГ является дискриминантная функция Мэддрей (DF). В её модифицированной версии (MDF) пороговое значение 32 позволяет идентифицировать больных тяжёлым АГ и обычно служит величиной, используемой для начала специфической терапии. При отсутствии лечения одномесячная летальность пациентов с $MDF \geq 32$ составляет 30-50 %, в то время как при $MDF < 32$ менее 10 %. Кроме того, было установлено, что значения шкалы MELD (англ. Model for End-stage Liver Disease) ≥ 21 предполагают высокий риск 90-дневной летальности, а пациенты с показателями $MDF \geq 32$ и шкалы Глазго ≥ 9 имеют плохой прогноз и 84-дневную выживаемость при лечении кортикостероидами. Шкала ABIC (англ. Age — Bilirubin — International Normalized Ratio — Creatinine) позволяет стратифицировать больных АГ в соответствии с низким, средним и высоким риском смерти в течение 90 дней [4, 5].

Назначение кортикостероидов является научно обоснованным лечением первой линии тяжёлого АГ, хотя их эффективность оценивается неоднозначно [6]. Кратковременный ответ на кортикостероиды наблюдается примерно у 60 % пациентов без преимуществ в долгосрочной выживаемости по сравнению с плацебо. Важными проблемами, связанными с их использованием, являются возникновение неблагоприятных побочных реакций (примерно у 50 % пациентов) и риск осложнений, в частности, бактериальных и грибковых

инфекций. Применение препаратов второй линии, например, пентоксифиллина, этанерцепта, инфликсимаба, N-ацетилцистеина и др. при тяжелом АГ улучшения клинического исхода не показало [7]. В современных руководствах обсуждается целесообразность трансплантации печени у тщательно отобранных, не отвечающих на лечение кортикостероидами больных тяжелым АГ. Тем не менее, из-за многочисленных противоречий говорить о внедрении данного подхода в клиническую практику ещё рано [8].

Таблица 1. Опыт трансплантации фекальной микробиоты при различных заболеваниях [12]
Table 1. Experience of fecal microbiota transplantation in various diseases [12]

Заболевание	Уровень доказательности	Доказательная база научного исследования
Инфекция <i>Clostridium difficile</i> / <i>Clostridium difficile</i> infection		
Рецидивирующая инфекция <i>Clostridium difficile</i> / Recurrent <i>Clostridium difficile</i> infection	I	Многочисленные мета-анализы РКИ (польза)/ Multiple meta-analyses of RCTs (benefit)
Тяжёлая инфекция <i>Clostridium difficile</i> / Severe <i>Clostridium difficile</i> infection	III-2	Ретроспективное когортное исследование (данные РКИ отсутствуют)/ Retrospective cohort study (no RCT data)
Первичная инфекция <i>Clostridium difficile</i> / Primary <i>Clostridium difficile</i> infection	II	РКИ (вероятная эквивалентность стандартным антибиотикам)/ RCTs (likely equivalence to standard antibiotics)
Воспалительные заболевания кишечника/ Inflammatory bowel disease		
Индукционная терапия неспецифического язвенного колита/ Ulcerative colitis induction therapy	I	Многочисленные мета-анализы РКИ (польза)/ Multiple meta-analyses of RCTs (benefit)
Поддерживающая терапия неспецифического язвенного колита/ Ulcerative colitis maintenance therapy	IV	Описания случаев/ Case reports
Болезнь Крона/ Crohn's disease	III-2	Многочисленные мета-анализы РКИ (польза)/ Multiple meta-analyses of RCTs (benefit)
Резервуарный илеит (паучит)/ Pouch ileitis (pouchitis)	IV	Серии случаев (одно негативное РКИ)/ Case series (one negative RCT)
Микроскопический колит/ Microscopic colitis	IV	Серии случаев/ Case series
Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта/ Functional gastrointestinal disorders		
Синдром раздраженного кишечника/ Irritable bowel syndrome	II	РКИ (неоднозначные результаты; систематический обзор негативный)/ RCTs (mixed results; systematic review negative)
Функциональный запор/ Functional constipation	I	Систематический обзор РКИ (неоднородность)/ Systematic review of RCTs (heterogeneity)
Эрадикация микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью/ Multi-drug — resistant microorganisms eradication	III-2	Исследования случай-контроль (РКИ негативные)/ Case control study (RCT negative)
Колит, вызванный ингибиторами иммунных контрольных точек/ Checkpoint inhibitor colitis	IV	Серии случаев/ Case series
Усиление терапии рака/ Augmenting cancer therapeutics	IV	Серии случаев/ Case series
Метаболический синдром/ Metabolic syndrome	IV	Серии случаев (РКИ негативные по потере веса)/ Case series (RCTs negative for weight loss)
Неврологические и психические нарушения/ Neurologic and psychiatric disorders		
Аутизм/ Autism	II (абстракт)/ II (abstract)	РКИ (только в абстрактной форме)/ RCT (abstract form only)
Болезнь Паркинсона/ Parkinson's disease	IV	Серии случаев/ Case series
Шизофрения, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, тревожные и депрессивные расстройства/ Schizophrenia, Alzheimer's, multiple sclerosis, anxiety and depression	IV	Серии случаев/ Case series

Примечание. Уровень доказательности основан на критериях, разработанных Национальным советом по здоровью и медицинским исследованиям Австралии; РКИ — рандомизированные контролируемые исследования
Note: The level of evidence is based on criteria developed by the National Health and Medical Research Council of Australia; RCTs — randomized controlled trials

Учитывая актуальность проблемы, в последние годы активно разрабатываются новые направления терапии тяжёлого АГ. В частности, изучаются методики, связанные с модуляцией микробиоты кишечника, которая является первым метаболически активным местом взаимодействия факторов внешней среды с организмом человека и играет важную роль в развитии различных заболеваний, включая АГ. Исходя из этого, обеспечение кишечного эубиоза, например, назначением пробиотиков, пребиотиков или посредством трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ) может быть патогенетически обоснованным способом лечения АГ [9].

Об использовании фекальной микробиоты с лечебной целью известно с древности: ещё в IV веке н. э. врачи традиционной китайской медицины назначали суспензию человеческих фекалий при пищевых отравлениях или тяжелой диарее. Тем не менее, лишь в конце 50-х годов прошлого столетия впервые было описано успешное применение фекальных клизм у пациентов с тяжелым псевдомембранозным энтероколитом [10]. С этого времени началось активное изучение данной методики, а в последнее десятилетие ТФМ стала активно внедряться в клиническую практику и уже одобрена Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения трудно поддающейся инфекции *Clostridium difficile* [11]. На текущий момент получены хорошие предварительные результаты ТФМ у пациентов не только с заболеваниями органов пищеварения, но и других систем (табл. 1) [12].

Несмотря на наличие многочисленных нерешённых проблем [13], существует немало публикаций, где описываются связанные с ней технические и организационные вопросы [14, 15]. Предполагается, что в основе эффективности ТФМ лежит создание в кишечнике конкурентной среды за счёт непатогенных микроорганизмов и выработки ими антимикробных веществ, таких как бактериоцины. Кроме того, не исключается позитивное влияние донорского фекального материала на виром и микобиоту кишечника, метаболизм короткоцепочечных жирных кислот и некоторых желчных кислот, а также различные иммунологические механизмы [16].

Целью обзора было описать патофизиологические предпосылки и терапевтический потенциал ТФМ от здоровых доноров больным тяжёлым АГ.

Роль микробиоты кишечника в физиологии человека

Микробиота кишечника — это микрозкосистема, которая часто рассматривается как «виртуальный орган» человека. Она состоит из 100 млрд бактерий более чем 500 различных видов. Геном микробиоты кишечника, определяемый как кишечный микробиом, содержит примерно в 150 раз больше генов, чем геном человека. Микробиота колонизирует кишечник тотчас после рождения и присутствует в организме хозяина на протяжении всей его жизни. Её состав меняется в зависимости от возраста, окружающей среды, физиологического или патологического статуса [17].

Микробиота кишечника играет важную роль в физиологии человека, а именно:

- осуществляет ферментацию неперевариваемых компонентов пищи;
- обеспечивает хозяина полезными метаболитами, такими как короткоцепочечные жирные кислоты, которые могут быть источником энергии, а также обладают противовоспалительной активностью;
- способствует синтезу некоторых витаминов, в том числе витамина К и витаминов группы В;
- защищает кишечный барьер, например, усиливая функцию слизистого слоя;
- регулирует иммунитет, в частности, посредством стимуляции развития лимфоидной структуры и повышения уровня участвующих в нём ферментов и факторов транскрипции;
- предотвращает попадание токсичных компонентов в желудочно-кишечный тракт;
- подавляет некоторые виды патогенных бактерий [18].

Значение индуцированных этанолом изменений микробиоты кишечника и повышенной проницаемости кишечной стенки в патогенезе алкогольного гепатита

В настоящее время установлено, что повреждение печени при АГ помимо прямого воздействия этанола на гепатоциты может быть обусловлено воспалительной реакцией вследствие попадания в печень микроорганизмов, связанных с ними молекулярных структур и продуктов их метаболизма в результате индуцированного этанолом изменения микробиоты кишечника и повышенной проницаемости кишечной стенки. Действительно, образовавшийся в процессе окисления этанола ацетальдегид, накопление реактивных форм кислорода и перекисное окисление липидов вызывают апоптоз гепатоцитов и высвобождение внеклеточных везикул, которые вместе с интерлейкином (ИЛ)-1 β влияют на другие типы клеток, включая полиморфно-ядерные лейкоциты, звездчатые клетки печени и синусоидальные эндотелиальные клетки, способствуя некровоспалительной реакции в тканях печени [19]. Одновременно с этим этанол подавляет экспрессию обширного набора антимикробных белков и пептидов системы врождённого иммунитета, содействуя дисбиозу кишечника, избыточному росту бактерий и бактериальной транслокации. В результате, патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMPs), в частности, липополисахариды (ЛПС) клеточной стенки грамотрицательных бактерий по воротной вене попадают в печень, где посредством ЛПС-связывающего белка соединяются с расположенным на мембране клеток Купфера рецептором CD14, что приводит к активации множества генов провоспалительных цитокинов и усугубляет повреждение печени [20] (рис. 1).

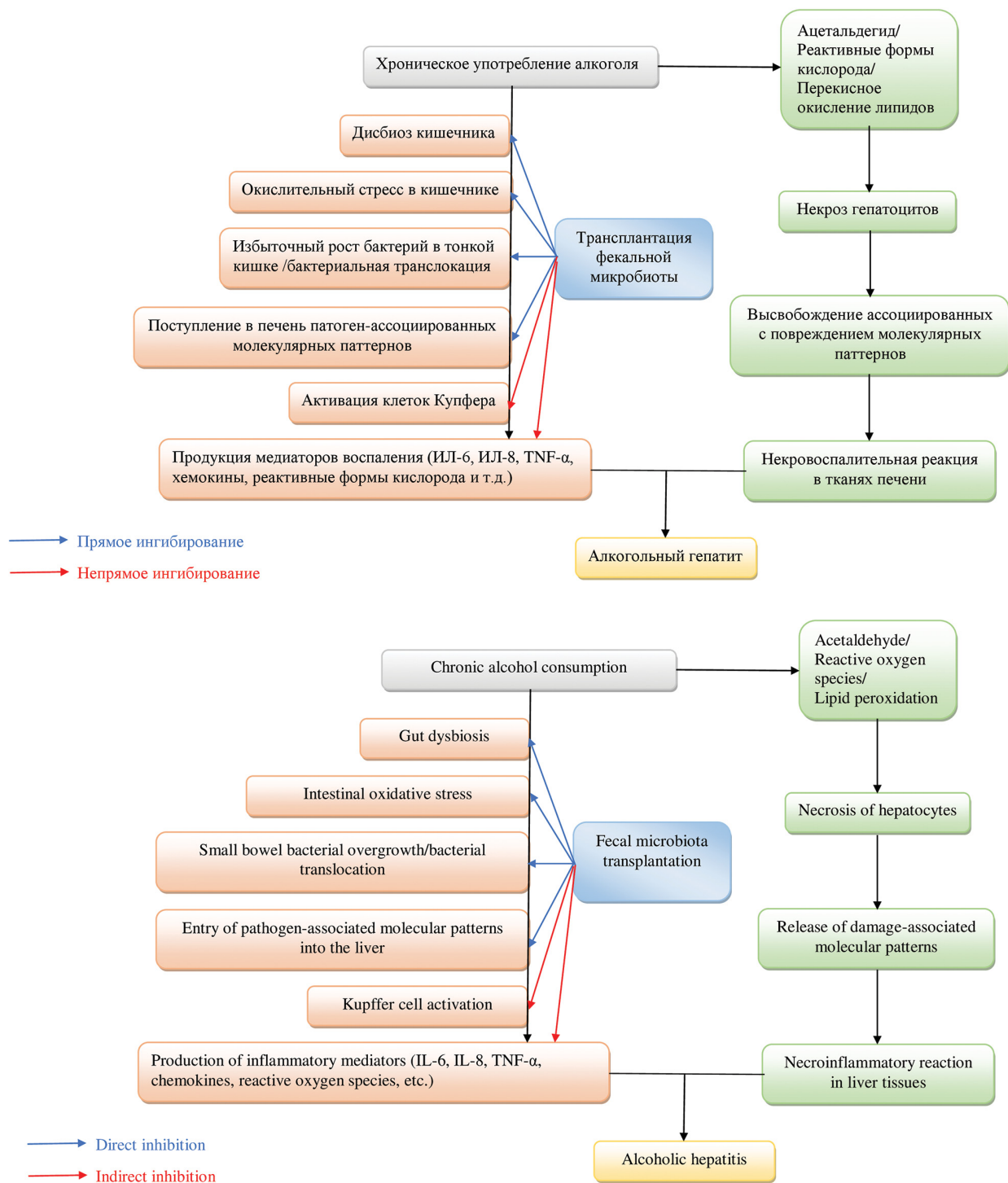


Рисунок 1. Потенциальные механизмы положительного влияния трансплантации фекальной микробиоты на ключевые звенья патогенеза алкогольного гепатита. ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИЛ-8 — интерлейкин-8, TNF-α — фактор некроза опухоли-альфа

Figure 1. Potential mechanisms of the positive effect of fecal microbiota transplantation on key links in the pathogenesis of alcoholic hepatitis. IL-6 — interleukin-6; IL-8 — interleukin-8; TNF-α — tumor necrosis factor-alpha

Индукцированные этанолом изменения микробиоты кишечника характеризуются прежде всего уменьшением численности различных видов *Lactobacillus spp.* и *Ruminococcaceae spp.*, которые прикрепляясь к эпителиальным клеткам участвуют в защите организма от патогенных и инвазивных бактерий. Их продуктами ферментации являются короткоцепочечные жирные кислоты, в частности, бутират и пропионат, служащие ключевым энергетическим субстратом как для энтероцитов, так и для колоноцитов [21]. Кроме того, вырабатывая бактериоцины, *Lactobacillus spp.* подавляют микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*, например, *Salmonella* или *Shigella* [22]. Вдобавок, связанный с АГ дисбиоз кишечника проявляется снижением

обладающих противовоспалительными свойствами бактерий *Clostridium leptum* и *Faecalibacterium prausnitzii*, а также увеличением количества *Streptococcaceae spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Enterobacter spp.*, *Veillonella spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Actinomyces spp.* и *Proteobacteria*, что наряду с уменьшением *Akkermansia muciniphila* сильно коррелирует с тяжестью заболевания печени [23-26].

У мышей, которых в течение трёх недель поили алкоголем, наблюдался избыточный рост бактерий в тонкой кишке, дисбиоз в слепой кишке, подавление экспрессии генов и белков противомикробных лектинов типа C Reg3 β и Reg3 γ в тонкой кишке, а также уменьшение количества бактерий *Firmicutes* и увеличение *Bacteroidetes* и *Verrucomicrobia* [27].

Злоупотребляющие алкоголем пациенты имеют потенциально более активную провоспалительную микробиоту кишечника со значительным количеством способствующих эндотоксемии *Proteobacteria*, *Clostridium spp.*, *Holdemania spp.* (*Firmicutes*) и *Sutterella spp.* и снижением числа противовоспалительных бактерий *Faecalibacterium spp.* [28]. В образцах кала у них отмечалось примерно в 2700 раз больше *Enterococcus faecalis*, чем у не употреблявших алкоголь субъектов. Было показано вредное влияние на индуцированные этанолом заболевания печени экзотоксина цитолизина, секретируемого этими бактериями, выявлена корреляция численности данных микроорганизмов с тяжестью АГ и смертностью страдающих им пациентов [29].

В исследовании Sundaram V. et al. (2014) [30] больные АГ с инфекцией *Clostridium difficile* имели более высокую госпитальную летальность (скорректированное отношение шансов (OR) 1,75; P = 0,04), более длительный прогнозируемый срок госпитализации (10,63 против 5,75 дней; P < 0,001) и более высокие прогнозируемые расходы на лечение (\$36924,30 против \$29136,58; P < 0,001) по сравнению с её не имеющими.

На сегодняшний день причина избыточного роста бактерий у алкоголиков не установлена. Возможно, это связано с характерной для них ослабленной перистальтикой, а также с подавлением врожденного и адаптивного иммунного ответа. У здоровых людей обширный набор секретируемых кишечными эпителиальными клетками антимикробных белков и пептидов системы врожденного иммунитета не только уничтожает патогенные микроорганизмы, но и участвует в поддержании нормальной микрофлоры кишечника. Вызванное алкоголем подавление его экспрессии, приводит к дисбиозу кишечника и избыточному росту бактерий, что способствует нарушению метаболизма триптофана и снижению выработки индола. Некоторые производные индола являются лигандами рецептора арильных углеводов, которые, в свою очередь, участвуют в противомикробной защите посредством индукции ИЛ-22. ИЛ-22 увеличивает экспрессию полученных из регенерирующих островков кишечника противомикробных Reg3 лектинов, способных поддерживать низкую бактериальную колонизацию слизистой оболочки [31]. В то же время, мыши с дефицитом Reg3 γ имели повышенную бактериальную колонизацию слизистой оболочки и поверхности эпителиальных клеток,

большую транслокацию бактерий в брыжеечные лимфатические узлы и печень, что приводило к более выраженному индуцированному этанолом её повреждению. Кроме того, длительное интрагастральное введение мышам алкоголя снижало кишечную экспрессию мРНК Reg3 β и Reg3 γ , способствуя дисбиозу кишечника, избыточному росту бактерий и бактериальной транслокации [32].

Бактериальная транслокация — это физиологический процесс, который встречается у 5 % здорового населения и играет важную роль в поддержании иммунитета хозяина за счёт доставки небольшого количества бактерий и их компонентов в ретикулоэндотелиальную систему печени. При различных патологических состояниях происходит устойчивое увеличение скорости и/или степени бактериальной транслокации [33]. Важным препятствующим ей физическим барьером являются эпителиальные клетки кишечника, которые тесно связаны друг с другом белками плотных контактов, прежде всего семейства клаудина. Этанол и его метаболиты, в условиях окислительного стресса могут увеличивать проницаемость кишечной стенки, оказывая прямое вредное воздействие на адгезионные соединения и на целостность белков плотных контактов, в частности, ZO-1 (англ. Zonula Occludens 1) [34]. Кроме того, нарушая гликозилирование белков слизистой оболочки, они способны вызывать её эрозии и изъязвления, и, возможно, изменять количество и состав энтероадгезивных видов бактерий [35]. Опосредовать нарушение кишечного барьера и повышать проницаемость кишечной стенки могут вызванное дисбиозом субклиническое воспаление и передача сигналов рецептора фактора некроза опухоли (TNFR)1 в энтероцитах [36]. Этому также способствует изменение под действием алкоголя микробных метаболитов, в частности, короткоцепочечных жирных кислот (бутират, ацетат и пропионат) [37]. Так, уменьшение количества продуцирующих бутират бактерий ослабляет прочную связь между эпителиальными клетками кишечника за счет снижения выраженности белков плотных контактов и муцинов [38]. Негативное влияние на белки плотных контактов, в том числе ZO-1, может оказывать повышенная кишечная экспрессия некоторых мРНК, например, miR-122 и miR-212 [39]. Наконец, ухудшать барьерную функцию кишечника способна дезоксихолевая кислота, в то время как урсодезоксихолевая кислота препятствует этому [40].

В результате повышенной проницаемости кишечной стенки микроорганизмы, связанные с ними молекулярные структуры (ЛПС, ДНК бактерий, пептидогликаны и липопептиды), а также продукты их метаболизма не могут быть адекватно обезврежены локальными брыжеечными лимфатическими узлами и в большом количестве по мезентериальному и портальному кровотоку поступают в печень [41]. Здесь они специфически распознаются и связываются семейством Toll-подобных рецепторов (TLR), которые запускают механизмы их очистки и являются триггером каскада воспалительной сигнализации. При этом, рецепторами двух наиболее иммуногенных бактериальных продуктов ЛПС и ДНК бактерий служат соответственно TLR4 и TLR9 [42].

Расположенные на клетках Купфера TLR4 активируются ЛПС посредством молекулярного сигнального пути NF- κ B (англ. Nuclear Factor κ B), который стимулирует экспрессию мРНК инфламмасомы NLRP3, адаптерного белка ASC (англ. Apoptosis-associated Speck-like protein containing a CARD), расщепленной каспазы 1, каспазы 1, pro-ИЛ-1 β и pro-ИЛ-18 [43]. Вдобавок, при участии TIR домен-содержащего адаптера, индуцирующего интерферон- β (англ. TIR domain-containing adaptor inducing interferon-beta, TRIF) и независимо от ATP/P2X7R пути передачи сигналов, ЛПС стимулирует NLRP3-индуцированную активацию каспазы 1 и секрецию ИЛ-1 β [44]. ИЛ-1/ИЛ-1R путь передачи сигналов также играет критическую роль в связанном с ЛПС повреждении печени [45].

TLR9 локализуется в эндоплазматическом ретикулуме дендритных клеток, макрофагов, эндотелиальных клеток и гепатоцитов, и в основном распознает неметилованные последовательности CpG в ДНК бактерий [46].

Взаимодействие бактерий и продуктов их метаболизма с TLR стимулирует внутриклеточные молекулярные пути, содействуя активации NF- κ B и экспрессии воспалительных цитокинов TNF- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-18, хемокинов CXCL1, CXCL2, CCL2, CCL5, CCL3, CCL4, вазоактивных субстанций NO и реактивных форм кислорода. Этот локальный воспалительный шторм приводит к рекрутированию системных лейкоцитов, таких как нейтрофилы, CD4(+) T-клетки и моноциты, что способствует повреждению печени [47].

Таким образом, индуцированное этанолом повреждение печени вызывает высвобождение ассоциированных с повреждением молекулярных паттернов (DAMPs). DAMPs в свою очередь активируют макрофаги, способствуя их трансдифференцировке в провоспалительный фенотип и последующему каноническому воспалительному ответу, конечным итогом которого является апоптоз и некроз гепатоцитов. С другой стороны, этанол также изменяет микробиоту кишечника, а обусловленная им повышенная проницаемость кишечной стенки приводит к доставке через воротную вену в печень бактериальных продуктов с развитием связанной с активацией макрофагов классической опосредованной RAMPs воспалительной реакции.

Ведущей причиной смерти больных тяжёлым АГ является полиорганная недостаточность, которая обычно развивается на фоне синдрома системного воспалительного ответа. Он может быть обусловлен инфекционными осложнениями и прежде всего сепсисом вследствие бактериемии в результате бактериальной транслокации [48], а также иметь неинфекционную природу из-за индуцированного этанолом повреждения печени, вызванного RAMPs и DAMPs [49].

При назначении кортикостероидов чрезмерно выраженный компенсаторный противовоспалительный ответ приводит к иммунному параличу, который характеризуется уменьшением экспрессии антигена HLA-DR на поверхности макрофагов, повышенной экспрессией маркеров иммунного ингибирования, таких как PD1 (англ. programmed cell death 1), TIM-3 (англ. T-cell

immunoglobulin and mucin domain 3) и снижением фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов, что создает предпосылки для восприимчивости к инфекциям [50]. Среди многих других типов иммунных клеток, функция которых нарушена при тяжёлом АГ, недавно был показан недостаточный антибактериальный цитокиновый/цитотоксический ответ МАИТ-клеток (англ. Mucosal Associated Invariant T-cells) [51].

Исследование эффективности трансплантации фекальной микробиоты при тяжёлом алкогольном гепатите

В доклинических экспериментальных исследованиях было показано, что ТФМ ослабляет индуцированное алкоголем повреждение печени, например, в результате восстановления бокаловидных клеток кишечника. Продуцируемый ими муцин покрывает эпителиальную выстилку поверхности слизистой оболочки и крипт, являясь первым барьером, препятствующим контакту бактерий с эпителием. Кроме того, ТФМ повышала уровни мРНК Reg3 β и Reg3 γ в толстой кишке, что предотвращало дисбиоз кишечника, избыточный рост бактерий и бактериальную транслокацию, а также обращала вспять изменения метаболизма некоторых желчных кислот, в частности, дезоксихолевой кислоты [52].

На текущий момент, эффективность ТФМ при тяжёлом АГ была изучена лишь в небольших клинических испытаниях с участием ограниченного количества пациентов. В первом пилотном исследовании восьми больным тяжёлым АГ, имеющим противопоказания к назначению кортикостероидов (средние значения шкалы MELD $31 \pm 5,6$; шкалы MELD-Na $33,6 \pm 4,3$; шкалы Child-Turcotte-Pugh (СТП) $14 \pm 0,8$; сывороточного уровня АСТ 137 ± 57 МЕ/мл), ежедневно на протяжении 7 дней через назодуоденальный зонд вводили 30 г фекального материала от тщательно отобранных здоровых доноров. Уже в процессе лечения имело место значительное улучшение показателей тяжести заболевания по сравнению с пациентами контрольной группы, получавшими стандартную терапию. Положительный эффект оставался в течение всего периода наблюдения (в среднем 355 дней; диапазон 220-368 дней), при этом асцит разрешился у 5 (57,1 %), а печеночная энцефалопатия — у 6 (71,4 %) пациентов. Средний уровень сывороточного билирубина снизился с $20,5 \pm 7,6$ мг/дл до $2,86 \pm 0,69$ мг/дл ($P = 0,001$). Значения шкал СТП, MELD и MELD-Na уменьшились с $14,5 \pm 0,8$ до $7,7 \pm 1,2$, $31,0 \pm 5,6$ до $12,3 \pm 3,7$ и с $33,6 \pm 4,3$ до $13,7 \pm 4,6$ ($P < 0,001$) соответственно. Выживаемость была значительно лучше у перенёсших ТФМ по сравнению с контрольной группой (87,5 % против 33,3 %; $P = 0,018$). У половины из них наблюдался чрезмерный метеоризм. Анализ микробиоты через год после ТФМ показал доминирование бактерий *Firmicutes*, уменьшение *Proteobacteria* и увеличение *Actinobacteria*. Заслуживает внимание изменение относительной численности как некоторых

патогенных видов, в частности, *Klebsiella pneumoniae* (от 10 % до <1 % через 1 год), так и непатогенных видов, например, *Enterococcus villorum* (9–23 % через 6 месяцев), *Bifidobacterium longum* (6–50 % через 6 месяцев) и *Megasphaera elsdenii* (10–60 % через 1 год). Исходно повышенные уровни метаболизма метана, деградации 4-фторбензойной кислоты (опосредованной группами *Pseudomonas* и *Escherichia coli*) и бактериальной инвазии эпителиальных клеток, уменьшались через год после ТФМ. В то же время, исходно пониженные уровни секреции желчи, биосинтеза каротиноидов и биосинтеза пантотената улучшались почти до нормальных значений [53].

Позднее, сотрудниками этой же клиники было проведено исследование с участием 61 больного тяжёлым АГ, в котором сравнивалась эффективность ТФМ ($n = 35$) с лечением кортикостероидами ($n = 26$) в отдалённой перспективе. Асцит, печёночная энцефалопатия, инфекционные осложнения и случаи длительных госпитализаций наблюдались чаще у получавших кортикостероиды ($P < 0,05$), тогда как возврат к приёму алкоголя встречался реже (28,6 % против 53,8 %), а связанный с этим промежуток времени был более продолжительным у перенёсших ТФМ ($P = 0,04$). Трёхлетняя выживаемость оказалась больше после ТФМ (65,7 % против 38,5 %, $P = 0,052$), а смертность от сепсиса значительно выше у получавших кортикостероиды ($N = 13/16$, 81,2 %; $P = 0,008$). Анализ микробиоты кишечника показал значительное увеличение в течение одного-двух лет относительного изобилия *Bifidobacterium spp.* а также снижение относительного изобилия *Acinetobacter spp.* и *Porphyromonas spp.* у перенёсших ТФМ по сравнению с получавшими кортикостероиды [54].

В исследовании Dhiman R. et al. (2020) [55], включающем 33 больных тяжёлым АГ, 13 была выполнена ТФМ, в то время как 20 получали лечение кортикостероидами. Средний возраст (39,6 против 40,7 лет), исходные значения шкал СТР (11,5 против 12,1) и MELD (25,2 против 25,6), а также DF (87,0 против 83,6) между группами практически не отличались. ТФМ осуществлялась после пятидневного перорального приёма антибиотиков посредством однократного введения 30 г свежеприготовленного фекального материала от тщательно отобранных здоровых доноров через назоеюнальный зонд. По сравнению с получавшими кортикостероиды, пациенты, перенёсшие ТФМ имели лучшие показатели 1- и 3-месячной выживаемости, частоту разрешения печёночной энцефалопатии и асцита. Спонтанный бактериальный перитонит и кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта встречались одинаково часто в обеих группах. Наиболее распространёнными связанными с ТФМ побочными эффектами были чрезмерный метеоризм (100 %), гастроэзофагеальный рефлюкс (53,8 %) и тошнота (23,1 %).

Предварительные результаты одного из продолжающихся в настоящее время рандомизированных клинических исследований (NCT03091010) с участием в общей сложности 82 больных тяжёлым АГ также показали лучшую выживаемость после ТФМ, чем при лечении кортикостероидами [56].

Потенциальные осложнения и риски, связанные с трансплантацией фекальной микробиоты

Несмотря на то, что ТФМ технически несложная процедура, при её проведении надо учитывать вероятность развития ряда осложнений. Например, из-за риска аспирации, не рекомендуется вводить через назоеюнальный зонд или при помощи верхней эндоскопии большой объём фекального материала [57], при этом следует избегать седации, а при необходимости использовать противорвотные средства [58]. Опыт показал, что ТФМ через нижние отделы желудочно-кишечного тракта более безопасна, хотя описаны случаи поверхностного разрыва слизистой оболочки толстой кишки при осуществлении её посредством колоноскопии [59].

Недавний систематический обзор и мета-анализ 61 клинического исследования, включающий в общей сложности 5099 пациентов с инфекцией *Clostridium difficile*, показал наличие связанных с ТФМ серьезных побочных эффектов менее чем в 1 % случаев [60]. Некоторые пациенты после ТФМ могут отмечать лихорадку, а также преходящие нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, в частности, отрыжку, тошноту, рвоту, диарею, запор, дискомфорт, спазмы урчание в животе, метеоризм [61]. Они встречаются чаще у лиц молодого возраста или при наличии ранее установленного синдрома раздраженного кишечника либо воспалительных заболеваний кишечника [62]. Сообщалось об отдельных случаях дивертикулита, острого аппендицита и перитонита, хотя они могли быть связаны как с ТФМ, так и сопутствующими заболеваниями [63]. Предполагалось, что ТФМ будет способствовать обострению предсуществующих воспалительных заболеваний кишечника [64]. Тем не менее, в проспективном многоцентровом исследовании (NCT03106844), включающем 50 страдающих ими пациентов, которые перенесли ТФМ по поводу рецидивирующей инфекции *Clostridium difficile*, эти опасения подтвердились лишь в 2 % случаев [65].

Важной проблемой ТФМ является риск передачи тяжёлой инфекции, что имеет особое значение у пациентов с ослабленным иммунитетом, которые к ней наиболее уязвимы [66]. Например, были описаны два случая цитомегаловирусной инфекции у больных неспецифическим язвенным колитом. У одного из них она развилась после самостоятельного введения фекального материала из стула своего ребенка [67], у другого — после аутологичной ТФМ [68]. Американские авторы сообщили о двух пациентах с бактериемией после ТФМ, вызванной продуцирующей бета-лактамазы расширенного спектра действия *Escherichia coli*, которая была обнаружена в кале донора с помощью геномного секвенирования [69]. Следует отметить, что фекальный материал был им пересажен без проверки на микроорганизмы с множественной лекарственной устойчивостью, такие как бактерии, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра действия, устойчивый к метициллину *Staphylococcus aureus*, устойчивые

к карбапенему *Enterobacteriaceae* и др., хотя контроль за их наличием является стандартной практикой в государственном банке данных США (OpenBiome, Cambridge, Massachusetts) с 2016 года [70]. В 2019 году FDA опубликовало список минимальных требований к скринингу и тестированию доноров фекального материала на наличие микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью [71].

Zellmer C. et al. (2021) [72] описали четырёх пациентов, у которых после ТФМ развилась самоограничивающаяся диарея, связанная с продуцирующей шига-токсин *Escherichia coli*. Донор фекального материала прошел отрицательный скрининг на шига-токсин с помощью иммуноферментного анализа, но впоследствии дал положительный результат более чувствительного теста образцов кала на основе амплификации нуклеиновых кислот.

Также сообщалось об инфекциях, вызванных энтеропатогенными *Escherichia coli*, при этом до сих пор неизвестно, являются ли они патогеном или могут быть частью нормальной микробиоты кишечника. Текущие клинические рекомендации считают излишним проводить скрининг доноров фекального материала на энтеропатогенные *Escherichia coli* [73], однако в требованиях FDA говорится о необходимости соответствующего тестирования вместе с обследованием доноров на продуцирующую шига-токсин *Escherichia coli* для лучшего выявления этих патогенов и предотвращения возможной их передачи, особенно у лиц с ослабленным иммунитетом [74].

Пандемия COVID-19 вызвала озабоченность по поводу возможной передачи коронавируса SARS-CoV-2 при ТФМ. Хотя генетический материал SARS-CoV-2, включая живой вирус, был обнаружен в кале перенёсших новую коронавирусную инфекцию даже после устранения респираторных симптомов [75], о фактических случаях заражения через донорский фекальный материал не сообщалось. Тестирование кала на SARS-CoV-2 в настоящее время не является широкодоступным. Тем не менее, эксперты выступают за скрининг доноров на наличие симптомов новой коронавирусной инфекции с карантином их кала при дальнейшем мониторинге заболевания [76].

Заключение

Тяжёлое течение АГ часто связано с развитием полиорганной недостаточности, которая определяет неблагоприятный прогноз и сопровождается высокой летальностью. В соответствии с текущими клиническими рекомендациями лечением первой линии тяжёлого АГ являются кортикостероиды, однако их эффективность отмечена далеко не у каждого пациента. Кроме того, ни один из терапевтических подходов второй линии не показал снижения одномосячной летальности. Учитывая актуальность проблемы, в настоящее время стадию клинических испытаний проходят ряд перспективных методов, одним из которых является ТФМ. Предварительные результаты её применения вселяют оптимизм и создают условия для дальнейших

исследований с включением большой когорты больных тяжёлым АГ для определения групп пациентов, кому ТФМ будет наиболее эффективна с минимальным риском осложнений.

Список литературы/ References:

1. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 2018; 69(1): 154-181. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.018>
2. Parker R, Im G, Jones F, et al. Clinical and microbiological features of infection in alcoholic hepatitis: an international cohort study. *J Gastroenterol.* 2017; 52(11): 1192-1200. <https://doi.org/10.1007/s00535-017-1336-z>
3. Dugum M, McCullough A. Diagnosis and management of alcoholic liver disease. *J Clin Transl Hepatol.* 2015; 3(2): 109-116. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2015.00008>
4. Ивашкин ВТ, Маевская МВ, Павлов ЧС и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. *Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии колопроктологии.* 2017; 27(6): 20-40. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-6-20-40>
5. Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov ChS, et al. Management of adult patients with alcoholic liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society. *Russian Journal of Gastroenterology Hepatology Coloproctology.* 2017; 27(6): 20-40. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-6-20-40> [in Russian]
6. Crabb DW, Im GY, Szabo G, et al. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Diseases: 2019 Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2020; 71(1): 306-333. <https://doi.org/10.1002/hep.30866>
7. Павлов ЧС, Варганова ДЛ, Касаца Д и др. Глюкокортикостероиды в лечении алкогольного гепатита (Кокрейновский метаанализ). *Терапевтический архив.* 2019; 91(8): 52-66. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000354>
8. Pavlov CS, Varganova DL, Casazza G, et al. Glucocorticosteroids for people with alcoholic hepatitis (Cochrane review). *Therapeutic Archive.* 2019; 91(8): 52-66. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000354> [in Russian]
9. Saberi B, Dadabhai AS, Jang YY, et al. Current Management of Alcoholic Hepatitis and Future Therapies. *J Clin Transl Hepatol.* 2016; 4(2): 113-122. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2016.00006>
10. Im GY, Cameron AM, Lucey MR. Liver transplantation for alcoholic hepatitis. *J Hepatol.* 2019; 70(2): 328-334. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.11.007>
11. Philips CA, Augustine P, Yerol PK, et al. Severe alcoholic hepatitis: current perspectives. *Hepat Med.* 2019; 11: 97-108. <https://doi.org/10.2147/HMER.S197933>
12. Eiseman B, Silen W, Bascom G, et al. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery.* 1958; 44(5): 854-859. PMID: 13592638
13. Shashtry SM. Fecal microbiota transplantation in alcohol related liver diseases. *Clin Mol Hepatol.* 2020; 26(3): 294-301. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0057>
14. Waller KMJ, Leong RW, Paramsothy S. An update on fecal microbiota transplantation for the treatment of gastrointestinal diseases. *J Gastroenterol Hepatol.* 2022; 37(2): 246-255. <https://doi.org/10.1111/jgh.15731>
15. Sung JY, Wong SH. What is unknown in using microbiota as a therapeutic? *J Gastroenterol Hepatol.* 2022; 37(1): 39-44. <https://doi.org/10.1111/jgh.15716>

14. Якупова АА, Абдулхаков СР, Сафин АГ и др. Трансплантация фекальной микробиоты: критерии выбора донора, подготовки и хранения биоматериала (обзор современных рекомендаций). *Терапевтический архив*. 2021; 93(2): 215–221. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.02.200615>
- Iakupova AA, Abdulkhakov SR, Safin AG, et al. Fecal microbiota transplantation: donor selection criteria, storage and preparation of biomaterials (review of current recommendations). *Terapevticheskii Arkhiv*. 2021; 93(2): 215–221. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.02.200615> [in Russian]
15. Tkach S, Dorofeyev A, Kuzenko I, et al. Current Status and Future Therapeutic Options for Fecal Microbiota Transplantation. *Medicina (Kaunas)*. 2022; 58(1): 84. <https://doi.org/10.3390/medicina58010084>
16. Segal JP, Mullish BH, Quraishi MN, et al. Mechanisms underpinning the efficacy of faecal microbiota transplantation in treating gastrointestinal disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020; 13: 1756284820946904. <https://doi.org/10.1177/1756284820946904>
17. Ивашкин ВТ, Ивашкин КВ. Микробиом человека в приложении к клинической практике. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017; 27(6): 4–13. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-6-4-13>
- Ivashkin VT, Ivashkin KV. Human microbiome, applied to clinical practice. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017; 27(6): 4–13. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-6-4-13> [in Russian]
18. Liu ZZ, Sun JH, Wang WJ. Gut microbiota in gastrointestinal diseases during pregnancy. *World J Clin Cases*. 2022; 10(10): 2976–2989. <https://doi.org/10.1111/jgh.15716>
19. Singal AK, Louvet A, Shah VH, et al. Grand Rounds: Alcoholic Hepatitis. *J Hepatol*. 2018; 69(2): 534–543. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.001>
20. Fung P, Prysopoulou N. Emerging concepts in alcoholic hepatitis. *World J Hepatol*. 2017; 9(12): 567–585. <https://doi.org/10.4254/wjgh.v9.i12.567>
21. Fairfield B, Schnabl B. Gut dysbiosis as a driver in alcohol-induced liver injury. *JHEP Rep*. 2020; 3(2): 100220. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100220>
22. Turrone F, Ventura M, Buttó LF, et al. Molecular dialogue between the human gut microbiota and the host: a *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* perspective. *Cell Mol Life Sci*. 2014; 71(2): 183–203. <https://doi.org/10.1007/s00018-013-1318-0>
23. Llopis M, Cassard AM, Wrzosek L, et al. Intestinal microbiota contributes to individual susceptibility to alcoholic liver disease. *Gut*. 2016; 65(5): 830–839. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310585>
24. Grander C, Adolph TE, Wieser V, et al. Recovery of ethanol-induced *Akkermansia muciniphila* depletion ameliorates alcoholic liver disease. *Gut*. 2018; 67(5): 891–901. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313432>
25. Lang S, Fairfield B, Gao B, et al. Changes in the fecal bacterial microbiota associated with disease severity in alcoholic hepatitis patients. *Gut Microbes*. 2020; 12(1): 1785251. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1785251>
26. Smirnova E, Puri P, Muthiah MD, et al. Fecal Microbiome Distinguishes Alcohol Consumption From Alcoholic Hepatitis But Does Not Discriminate Disease Severity. *Hepatology*. 2020; 72(1): 271–286. <https://doi.org/10.1002/hep.31178>
27. Yan AW, Fouts DE, Brandl J, et al. Enteric dysbiosis associated with a mouse model of alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2011; 53(1): 96–105. <https://doi.org/10.1002/hep.24018>
28. Bjørkhaug ST, Aanes H, Neupane SP, et al. Characterization of gut microbiota composition and functions in patients with chronic alcohol overconsumption. *Gut Microbes*. 2019; 10(6): 663–675. <https://doi.org/10.1080/19490976.2019.1580097>
29. Duan Y, Llorente C, Lang S, et al. Bacteriophage targeting of gut bacterium attenuates alcoholic liver disease. *Nature*. 2019; 575(7783): 505–511. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1742-x>
30. Sundaram V, May FP, Manne V, et al. Effects of *Clostridium difficile* infection in patients with alcoholic hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12(10): 1745–1752. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.02.041>
31. Mendes BG, Schnabl B. From intestinal dysbiosis to alcohol-associated liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2020; 26(4): 595–605. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0086>
32. Wang L, Fouts DE, Stärkel P, et al. Intestinal REG3 Lectins Protect against Alcoholic Steatohepatitis by Reducing Mucosa-Associated Microbiota and Preventing Bacterial Translocation. *Cell Host Microbe*. 2016; 19(2): 227–239. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.01.003>
33. Skinner C, Thompson AJ, Thursz MR, et al. Intestinal permeability and bacterial translocation in patients with liver disease, focusing on alcoholic aetiology: methods of assessment and therapeutic intervention. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020; 13: 1756284820942616. <https://doi.org/10.1177/1756284820942616>
34. Rao RK. Acetaldehyde-induced barrier disruption and paracellular permeability in Caco-2 cell monolayer. *Methods Mol Biol*. 2008; 447: 171–183. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-242-7_13
35. Grewal RK, Mahmood A. Ethanol induced changes in glycosylation of mucins in rat intestine. *Ann Gastroenterol*. 2009; 22: 178–183.
36. Chen P, Stärkel P, Turner JR, et al. Dysbiosis-induced intestinal inflammation activates tumor necrosis factor receptor 1 and mediates alcoholic liver disease in mice. *Hepatology*. 2015; 61(3): 883–894. <https://doi.org/10.1002/hep.27489>
37. Xie G, Zhong W, Zheng X, et al. Chronic ethanol consumption alters mammalian gastrointestinal content metabolites. *J Proteome Res*. 2013; 12(7): 3297–3306. <https://doi.org/10.1021/pr400362z>
38. Cresci GA, Glueck B, McMullen MR, et al. Prophylactic tributyrin treatment mitigates chronic-binge ethanol-induced intestinal barrier and liver injury. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017; 32(9): 1587–1597. <https://doi.org/10.1111/jgh.13731>
39. Meroni M, Longo M, Rametta R, et al. Genetic and Epigenetic Modifiers of Alcoholic Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(12): 3857. <https://doi.org/10.3390/ijms19123857>
40. Stenman LK, Holma R, Forsgård R, et al. Higher fecal bile acid hydrophobicity is associated with exacerbation of dextran sodium sulfate colitis in mice. *J Nutr*. 2013; 143(11): 1691–1697. <http://dx.doi.org/10.3945/jn.113.180810>
41. Гарбузенко Д.В. Роль микрофлоры кишечника в развитии осложнений портальной гипертензии при циррозе печени. *Клиническая медицина*. 2007; 85(8): 15–19. PMID: 17926483
- Garbuzenko D.V. The role of intestinal microflora in the development of complications of hepatic cirrhosis-associated portal hypertension. *Clinical medicine*. 2007; 85(8): 15–19. PMID: 17926483 [in Russian]
42. Piñero P, Juanola O, Caparrós E, et al. Toll-like receptor polymorphisms compromise the inflammatory response against bacterial antigen translocation in cirrhosis. *Sci Rep*. 2017; 7: 46425. <https://doi.org/10.1038/srep46425>
43. Budai MM, Varga A, Milesz S, et al. Aloe vera downregulates LPS-induced inflammatory cytokine production and expression of NLRP3 inflammasome in human macrophages. *Mol Immunol*. 2013; 56(4): 471–479. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2013.05.005>
44. He Y, Franchi L, Núñez G. TLR agonists stimulate Nlrp3-dependent IL-1 β production independently of the purinergic P2X7 receptor in dendritic cells and in vivo. *J Immunol*. 2013; 190(1): 334–339. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1202737>

45. Gehrke N, Hövelmeyer N, Waisman A, et al. Hepatocyte-specific deletion of IL1-R1 attenuates liver injury by blocking IL-1 driven autoinflammation. *J Hepatol*. 2018; 68(5): 986-995. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.01.008>
46. Müller T, Hamm S, Bauer S. TLR9-mediated recognition of DNA. *Handb Exp Pharmacol*. 2008; 183: 51-70. https://doi.org/10.1007/978-3-540-72167-3_3
47. Nicoletti A, Ponziani FR, Biolato M, et al. Intestinal permeability in the pathogenesis of liver damage: From non-alcoholic fatty liver disease to liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2019; 25(33): 4814-4834. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i33.4814>
48. Vassallo GA, Dionisi T, Tarli C, et al. Alcohol-related Liver Disease and sepsis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021; 25(13): 4563-4569. https://doi.org/10.26355/eurrev_202107_26249
49. Michelena J, Altamirano J, Abalde JG, et al. Systemic inflammatory response and serum lipopolysaccharide levels predict multiple organ failure and death in alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2015; 62(3): 762-772. <https://doi.org/10.1002/hep.27779>
50. Singal AK, Shah VH, Kamath PS. Infection in Severe Alcoholic Hepatitis: Yet Another Piece in the Puzzle. *Gastroenterology*. 2017; 152(5): 938-940. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.02.030>
51. Riva A, Patel V, Kurioka A, et al. Mucosa-associated invariant T cells link intestinal immunity with antibacterial immune defects in alcoholic liver disease. *Gut*. 2018; 67(5): 918-930. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314458>
52. Ferrere G, Wrzosek L, Cailleux F, et al. Fecal microbiota manipulation prevents dysbiosis and alcohol-induced liver injury in mice. *J Hepatol*. 2017; 66(4): 806-815. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.11.008>
53. Philips CA, Pande A, Shasthry SM, et al. Healthy Donor Fecal Microbiota Transplantation in Steroid-Ineligible Severe Alcoholic Hepatitis: A Pilot Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017; 15(4): 600-602. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.10.029>
54. Philips CA, Ahamed R, Rajesh S, et al. Long-term Outcomes of Stool Transplant in Alcohol-associated Hepatitis — Analysis of Clinical Outcomes, Relapse, Gut Microbiota and Comparisons with Standard Care. *J Clin Exp Hepatol*. 2022 (In Press). <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2022.01.001>
55. Dhiman R, Sharma A, Roy A, et al. Role of fecal microbiota transplantation in severe alcoholic hepatitis: assessment of impact on prognosis and short-term outcomes. *J Hepatol*. 2020; 73(Suppl 1): 179.
56. Sarin SK, Pande A, Schnabl B. Microbiome as a therapeutic target in alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2019; 70(2): 260-272. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.019>
57. Link A, Lachmund T, Schulz C, et al. Endoscopic peroral jejunal fecal microbiota transplantation. *Dig Liver Dis*. 2016; 48(11): 1336-1339. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.08.110>
58. Baxter M, Ahmad T, Colville A, et al. Fatal Aspiration Pneumonia as a Complication of Fecal Microbiota Transplant. *Clin Infect Dis*. 2015; 61(1): 136-137. <https://doi.org/10.1093/cid/civ247>
59. Cheng YW, Alhaffar D, Saha S, et al. Fecal Microbiota Transplantation Is Safe and Effective in Patients With *Clostridioides difficile* Infection and Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021; 19(8): 1627-1634. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.06.051>
60. Rapoport EA, Baig M, Puli SR. Adverse events in fecal microbiota transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol*. 2022; 35(2):150-163. <https://doi.org/10.20524/aog.2022.0695>
61. Baxter M, Colville A. Adverse events in faecal microbiota transplant: a review of the literature. *J Hosp Infect*. 2016; 92(2): 117-127. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2015.10.024>
62. Allegretti JR, Kassam Z, Fischer M, et al. Risk Factors for Gastrointestinal Symptoms Following Successful Eradication of *Clostridium difficile* by Fecal Microbiota Transplantation (FMT). *J Clin Gastroenterol*. 2019; 53(9): 405-408. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001194>
63. Wang S, Xu M, Wang W, et al. Systematic Review: Adverse Events of Fecal Microbiota Transplantation. *PLoS One*. 2016; 11(8): e0161174. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161174>
64. Qazi T, Amaratunga T, Barnes EL, et al. The risk of inflammatory bowel disease flares after fecal microbiota transplantation: Systematic review and meta-analysis. *Gut Microbes*. 2017; 8(6): 574-588. <https://doi.org/10.1080/19490976.2017.1353848>
65. Allegretti JR, Kelly CR, Grinspan A, et al. Outcomes of Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Inflammatory Bowel Diseases and Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. *Gastroenterology*. 2020; 159(5): 1982-1984. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.07.045>
66. Gupta S, Mullish BH, Allegretti JR. Fecal Microbiota Transplantation: The Evolving Risk Landscape. *Am J Gastroenterol*. 2021; 116(4): 647-656. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001075>
67. Hohmann EL, Ananthakrishnan AN, Deshpande V. Case Records of the Massachusetts General Hospital. Case 25-2014. A 37-year-old man with ulcerative colitis and bloody diarrhea. *N Engl J Med*. 2014; 371(7): 668-675. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1400842>
68. Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, et al. Findings From a Randomized Controlled Trial of Fecal Transplantation for Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2015; 149(1): 110-118. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.03.045>
69. DeFilipp Z, Bloom PP, Torres Soto M, et al. Drug-resistant *E. coli* bacteremia transmitted by fecal microbiota transplant. *N Engl J Med*. 2019; 381(21): 2043-2050. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910437>
70. Kassam Z, Dubois N, Ramakrishna B, et al. Donor Screening for Fecal Microbiota Transplantation. *N Engl J Med*. 2019; 381(21): 2070-2072. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1913670>
71. US Food and Drug Administration. Information pertaining to additional safety protections regarding use of fecal microbiota for transplantation—screening and testing of stool donors for multi-drug resistant organisms [internet] (<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/information-pertaining-additional-safety-protections-regarding-use-fecal-microbiota-transplantation>) (2019). Accessed June 30, 2020.
72. Zellmer C, Sater MRA, Huntley MH, et al. Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Transmission via Fecal Microbiota Transplant. *Clin Infect Dis*. 2021; 72(11): 876-880. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1486>
73. Cammarota G, Ianiro G, Kelly CR, et al. International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. 2019; 68(12): 2111-2121. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319548>
74. US Food and Drug Administration. Information pertaining to additional safety protections regarding use of fecal microbiota for transplantation: Testing of stool donors for enteropathogenic *Escherichia coli* and Shiga toxin-producing *Escherichia coli* [internet] (<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/information-pertaining-additional-safety-protections-regarding-use-fecal-microbiota-transplantation-0>) (2020). Accessed June 30, 2020.
75. Han C, Duan C, Zhang S, et al. Digestive Symptoms in COVID-19 Patients With Mild Disease Severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes. *Am J Gastroenterol*. 2020; 115(6): 916-923. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000664>
76. Ianiro G, Mullish BH, Kelly CR, et al. Reorganisation of faecal microbiota transplant services during the COVID-19 pandemic. *Gut*. 2020; 69(9): 1555-1563. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321829>

DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-5-363-369

EDN: JLCFYK

УДК 616-085



**К.А. Айтбаев¹, И.Т. Муркамилов^{*2,3},
Ж.А. Муркамилова³, Ф.А. Юсупов⁴**

¹ — Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины, Бишкек, Кыргызстан

² — Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан

³ — ГОУ ВПО Кыргызско-Российский славянский университет, Бишкек, Кыргызстан

⁴ — Ошский государственный университет, Ош, Кыргызстан

ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЕЗНЕЙ ЧЕЛОВЕКА: ПОСЛЕДНИЕ ДОСТИЖЕНИЯ И БЛИЖАЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

**K.A. Aitbaev¹, I.T. Murkamilov^{*2,3},
Zh.A. Murkamilova³, F.A. Yusupov⁴**

¹ — Scientific and research Institute of molecular biology and medicine, Bishkek, Kyrgyzstan

² — I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan

³ — SEI HPE Kyrgyz Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan

⁴ — Osh State University, Osh, Kyrgyzstan

Gene Therapy for Human Diseases: Recent Achievements and Near-Term Development Prospects

Резюме

В статье кратко изложены недавние успехи в генетической медицине, которые проложили путь для дальнейшего развития генной терапии и заложили основу для разработки технологий следующего поколения. Рассмотрены вопросы, связанные с основным препятствием для более широкого применения методов генной терапии, в частности, с иммунным ответом на векторы доставки генов и продукты чужеродных трансгенов. В этом контексте обсуждается роль новых технологий, позволяющих обойти иммунное препятствие, таких как разработка модифицированных капсидов адено-ассоциированных вирусов (AAV) и методов временного удаления антител из кровотока, а также переноса гена в ткани с помощью наночастиц. Наряду с технологиями первого поколения генной терапии, ориентированных на доставку трансгенов в ткани-мишени, резюмируются последние достижения в разработке совершенно нового подхода к генной терапии, основанного на точной модификации последовательностей генома человека — технологии редактирования генов. И наконец, обозначены перспективные технологии редактирования генов следующего поколения, такие как технологии редактирования, нацеленные на РНК и технологии редактирования эпигенома, которые являются более специфичными и точными, эффективными и применимыми к различным группам заболеваний. В заключение делается вывод, что генная терапия является на сегодняшний день самой захватывающей и революционной биотехнологией современности как из-за недавнего прогресса, так и из-за возможностей, которые она может обеспечить в ближайшем будущем.

Ключевые слова: генная терапия, аденоассоциированный вирус (AAV), капсиды, наночастицы, редактирование генов, эпигенетика

Конфликт интересов

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

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 26.12.2021 г.

Принята к публикации 01.06.2022 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: Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Муркамилова Ж.А., Юсупов Ф.А. ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЕЗНЕЙ ЧЕЛОВЕКА: ПОСЛЕДНИЕ ДОСТИЖЕНИЯ И БЛИЖАЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(5): 363-369. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-5-363-369. EDN: JLCFYK

Abstract

The article briefly summarizes recent advances in genetic medicine that paved the way for the further development of gene therapy and set the stage for the development of next generation technology. Issues related to the main obstacle for wider application of gene therapy methods, in particular, with the immune response to gene delivery vectors and transgene products are considered. In this context, the role of new technology allowing to bypass the immune obstacle, such as development of modified capsids of adeno-associated viruses (AAV) and methods for temporary removal of antibodies from the bloodstream, as well as gene transfer into tissues using nanoparticles, is discussed. Along with the technology of the first generation gene therapy focused on the delivery of transgenes into target tissues, latest advances in the development of a completely new approach to gene therapy which is based on precise modification of the human genome sequence, gene editing technology, are summarized. Finally, promising next-generation gene editing technology is outlined, such as RNA-targeted editing technology and epigenome editing technology, which are more specific, precise, efficient and applicable to different groups of diseases. The article concludes that gene therapy and, in particular, human genome editing is perhaps the most exciting and revolutionary biotechnology of our time, due to both recent developments and opportunities it might provide in the nearest future.

Key words: *gene therapy, adeno-associated virus (AAV), capsids, nanoparticles, gene editing, epigenetics*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 26.12.2021

Accepted for publication on 01.06.2022

For citation: Aitbaev K.A., Murkamilov I.T., Murkamilova Zh.A., Yusupov F.A. Gene Therapy for Human Diseases: Recent Achievements and Near-Term Development Prospects. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(5): 363-369. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-5-363-369. EDN: JLCFYK

Введение

Ещё в 1970-х годах было признано, что генная терапия, заменяющая или дополняющая вызывающую заболевание дефектную ДНК экзогенной здоровой или полезной ДНК, может обеспечить жизнеспособные варианты лечения генетических заболеваний человека [1]. В 1980-х годах сформировалась концепция использования вирусного вектора для переноса генов в клетки млекопитающих [2], а в 1990 году было получено первое одобрение на испытание генной терапии с использованием вирусного вектора переноса гена, кодирующего фермент аденозиндезаминазу (ADA) у 4-летнего пациента, страдающего тяжелым комбинированным врожденным иммунодефицитом, связанным с хромосомой X (SCID-X1, X-Linked Severe Combined Immunodeficiency) из-за дефицита ADA (аденозиндезаминаза) [3]. После этого последовало десятилетие проведения новых испытаний, два из которых завершились неудачными результатами и временной остановкой дальнейших испытаний генной терапии. В первом случае, генная терапия дефицита орнитин-транскарбамилазы с использованием аденовируса (Ad) -опосредованного вектора доставки неожиданно привела к тяжелой векторной токсичности, полиорганной недостаточности и смерти 18-летнего мужчины [4]. Во втором случае, генная терапия шести пациентов с SCID-X1, опосредованная гамма-ретровирусным (γ RV) вектором, кодирующим гамма-цепь рецептора интерлейкина-2, была связана с неконтролируемой экспоненциальной пролиферацией клональных зрелых Т-клеток и интеграцией ретровирусного

вектора в непосредственной близости от промотора протоонкогена LMO2 (The LIM only protein 2), что привело к aberrантной транскрипции и экспрессии LMO2 [5]. После этих событий последовал закрытый период клинических испытаний. Однако в последующие годы были открыты новые и более безопасные вирусные векторы, в том числе большое количество адено-ассоциированных вирусных (AAV, Adeno-associated virus) векторов [6]. Использование их в новых программах развития генетической медицины привело к дальнейшему прогрессу методов генной терапии болезней человека, краткое содержание которых и перспективы их развития в ближайшие годы представлено в данном обзоре.

ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЕЗНЕЙ ЧЕЛОВЕКА

Терапия с использованием вирусных векторов доставки трансгенов

За последние пять лет произошел ренессанс в области генной и клеточной терапии болезней человека и после десятилетий усилий в этом направлении появились первые, одобренные для их применения в практической медицине, методы лечения (рисунок). К ним можно отнести методы лечения болезней, основанные на использовании олигонуклеотидов (препарат Spinraza — для лечения спинальной мышечной

атрофии, Exondys 51 и Vyondys 53 — для лечения мышечной дистрофии Дюшенна), три метода клеточной терапии (Kymriah — для лечения острого лимфобластного лейкоза, Yescarta — для лечения большой В-клеточной лимфомы, Tescartus — для лечения рецидивирующей или рефрактерной мантийноклеточной лимфомы у взрослых) и два метода генной терапии *in vivo* (Luxturna — для лечения наследственной дистрофии сетчатки и Zolgensma — для лечения пациентов с проксимальной спинальной мышечной атрофией). Эти методы лечения имеют различные клинические показания и тканевые мишени, включая нервно-мышечные заболевания, наследственную слепоту и рак. Значение этих одобренных методов лечения для медицины трудно переоценить, потому что они не только коренным образом меняют к лучшему жизнь пациентов, страдающих тяжёлыми наследственными патологиями, но и закладывают основу, на которой могут быть разработаны методы лечения и многих других болезней человека. Например, успешный перенос *in vivo*, используя в качестве вектора AAV-вирус, нормальной копии дефектного гена в сетчатку и центральную нервную систему человека с помощью препаратов Luxturna и Zolgensma при врожденном амаврозе Лебера и спинальной мышечной атрофии, соответственно, облегчил разработку (основанных на AAV) методов лечения гемофилии [7] и мышечной дистрофии Дюшенна [8], соответственно. Точно так же, ранняя разработка технологии *ex vivo* переноса лентивирусных и ретровирусных генов на Т-клетки, которая привела к созданию адаптивной клеточной иммунотерапии (персонализированному виду неспецифической клеточной иммунотерапии активированными лимфоцитами), была расширена до модификации гемопоэтических стволовых клеток, что позволило лечить наследственные заболевания, такие как серповидно-клеточная анемия и бета-талассемия [9]. Безусловно, эти ранние успехи генной терапии и возможность их экстраполяции на другие виды патологии и популяции пациентов не могут не вызывать восхищения. Однако, в ещё большей степени впечатляют технологии следующего поколения, которые могут значительно расширить использование данных препаратов для лечения многих других заболеваний человека. Например, основным препятствием для более широкого применения методов генной терапии по-прежнему является иммунный ответ на векторы доставки генов и продукты чужеродных трансгенов. Соответственно, контроль над иммунной системой человека — это то направление исследований, где в ближайшем будущем может быть сделан один из наиболее эффективных «прорывов» в области генной терапии болезней. Так, несмотря на поразительный успех многих методов генной терапии на основе AAV, до 50 % пациентов в настоящее время исключаются из лечения из-за ранее существовавшего иммунитета к вирусным капсидам [10]. Работы последних лет в области контроля над иммунной системой увенчались успехом и привели к созданию технологий (в настоящее время они проходят клинические испытания), которые позволяют обойти это

иммунное препятствие. Технологии используют модифицированные капсиды AAV, которые уклоняются от ранее существовавших нейтрализующих антител [11, 12] и методов временного удаления антител из кровотока [13]. Режимы иммуносупрессии также могут обеспечивать возможность как для обхода ранее существовавшего иммунитета, так и для предотвращения адаптивного иммунитета к вектору, что может позволить, при необходимости, проведение последующего повторного дозирования [14, 15].

Терапия с использованием невирусных векторов (наночастиц) доставки

Кроме того, в разработке и профилировании невирусных векторов (наночастиц) доставки генов достигнут значительный прогресс, который увеличил пропускную способность используемых методов терапии [16]. Учитывая клинический успех доставки мРНК наночастицами и первое одобрение препарата на основе мРНК (Onpattro) для лечения наследственного транстиретинового амилоидоза (ATTR-амилоидоза) в 2018 году, можно полагать, что эти технологии окажут огромное влияние на генную терапию в будущем [17]. Одним из преимуществ использования наночастиц в качестве векторов для доставки генов является возможность избежать их обнаружения иммунной системой, которая ограничивает доставку генов с помощью вируса. Кроме того, химически определенные составы наночастиц предоставляют уникальные возможности для функционализации и нацеливания на ткани, что, в конечном итоге, может иметь решающее значение для успеха переноса гена *in vivo* за пределы сетчатки и печени.

Технология редактирования генов

В отличие от методов первого поколения генной терапии, ориентированных на доставку трансгенов, технология редактирования генов позволяет использовать совершенно новый подход к лечению, основанный на точной модификации последовательностей генома человека (рисунок). Существуют четыре основных метода редактирования генома — с использованием мегануклеазы, нуклеазы цинковых пальцев (ZFN), нуклеазы TALE (TALEN) и CRISPR/Cas9. В то время как методы лечения с помощью редактирования генов были впервые включены в клинические испытания в 2010 году как подход к профилактике ВИЧ-инфекции (вирус иммунодефицита человека) Т-клеток [18], первый пример эффективности, изменяющей течение заболевания, был продемонстрирован только в 2019 году в клинических испытаниях, основанных на CRISPR редактировании генов серповидно-клеточной анемии и бета-талассемии (CTX001) [19]. Этот новаторский успех в сочетании с многообещающими показателями безопасности для редактируемых генов Т-клеток и гемопоэтических стволовых

клеток в испытаниях на людях [19-21] заложил основу для долгожданных результатов текущих и предстоящих клинических испытаний по редактированию генома *in vivo*, включая текущее испытание редактирования генов на основе AAV в сетчатке (EDIT-101) [22] и запланированное испытание доставки CRISPR в печень на основе невирусных наночастиц (NTLA-2001) [19, 23].

Несмотря на эти достижения, следует всё-таки признать, что распространение технологии редактирования генов на ткани-мишени за пределами сетчатки и печени сопряжено со многими проблемами. Чтобы стимулировать и продвигать исследования в области клеточной и генной терапии (КГТ), включая разработку технологий редактирования генов, в США, Китае, России и некоторых странах Евросоюза созданы соответствующие консорциумы и правительственные программы. Так, в США, финансирование сектора регенеративной медицины, который включает и генную терапию, резко увеличилось с 6 млрд американских долларов в 2019 году — до 19,9 млрд в 2020 году [24]. В Китае, благодаря политической поддержке руководства страны, исследования по КГТ вышли на небывало высокий уровень. В настоящее время Китай, имея быстро развивающийся сектор биотехнологии с более чем 45 национальными и 4 совместными с зарубежными партнёрами компаниями, занимает второе после США место в мировом рейтинге по числу поданных патентных заявок и зарегистрированных клинических испытаний в области генетической медицины и рассматривается как один из наиболее развитых мировых центров клеточной и генной терапии. В России также принята государственная программа развития генетических технологий, рассчитанная на 2019-2027 гг., общее финансирование которой составляет 127 млрд рублей [24]. Несомненно, усилия, предпринимаемые в этой области научных исследований ведущими странами мира, должны в течение следующих десяти и более лет значительно ускорить развитие методов лечения, основанных на редактировании генов.

Современные технологии редактирования генов используют системы на основе нуклеаз для разрезания цепей ДНК и стимуляции путей репарации ДНК с целью внесения желаемых изменений последовательности. Хотя эти технологии только сейчас начали проходить клинические испытания, но уже вслед за ними стали выстраиваться в очередь на прохождение клинических испытаний многочисленные, более специфичные и точные, эффективные и применимые к различным группам заболеваний технологии редактирования следующего поколения [25, 26]. Например, изобретение базового редактирования и первичного редактирования сделало возможным точно изменять геномные последовательности в отсутствие разрывов ДНК и без зависимости от активности эндогенных путей репарации ДНК [25]. А технологии редактирования, нацеленные на РНК, допускают временную и обратимую модификацию экспрессии генов без необходимости постоянного изменения

последовательностей генома (рисунок), что потенциально приводит к большей эффективности и безопасности [26]. Наконец, технологии редактирования эпигенома обладают преимуществом настраиваемости, обратимости и потенциала для устойчивых результатов после кратковременной активности редактора, которые наследуются через деление клетки [27]. Параллельно этим усовершенствованным модальностям редактирования, список возможных систем нацеливания на ДНК продолжает расширяться, особенно с экспоненциально увеличивающимся разнообразием систем CRISPR-Cas (Clustered regularly interspaced short palindromic repeat sequences/CRISPR-associated protein), полученных из модифицированных вариантов различных видов бактерий и различных классов механизмов нацеливания CRISPR [26]. Быстрые темпы технологических инноваций в этих областях редактирования, по мнению исследователей, не только изменят наше нынешнее представление о том, что собой представляет генная терапия, но также значительно расширят масштабы болезней человека, к которым могут быть применены эти подходы.

Технология редактирования регуляторных элементов генов

Еще одна область инноваций, которая в ближайшем будущем существенно повлияет на сферу генной терапии — это функциональная геномика и наше понимание регуляции генома человека, то есть, эпигенетика. Например, функции ~ 6000 из ~ 20 000 генов человека в настоящее время не известны [28]. Поэтому, параллельно с возможностью лечения с помощью редактирования генов, технологии CRISPR также могут облегчить функциональное расчленение этих генных последовательностей [29]. Следует отметить, что раньше научные исследования и терапевтические вмешательства традиционно были сосредоточены почти исключительно на генах, хотя 98 % нашего генома состоит из некодирующей ДНК, содержащей эпигенетические регуляторы, ответственные за >90 % восприимчивости к распространенным заболеваниям [30]. Фактически, первый пример терапевтической эффективности подхода редактирования генов на основе технологии CRISPR (CTX001) в качестве стратегии компенсации утраченного бета-глобина при гемоглобинопатиях включает в себя редактирование дистального регуляторного элемента гена для изменения экспрессии гена, а не редактирование лежащей в основе генетической мутации [31]. Усилиями международного консорциума ENCODE (The Encyclopedia of DNA elements, Энциклопедия элементов ДНК) картировано более двух миллионов этих регуляторных элементов генов в сотнях типов клеток человека и образцах тканей, тем не менее, функция очень немногих из этих сайтов известна [32]. Поэтому аннотирование этой «темной» материи генома может привести к развитию совершенно новых областей в биологии болезней и классов терапевтических мишеней,

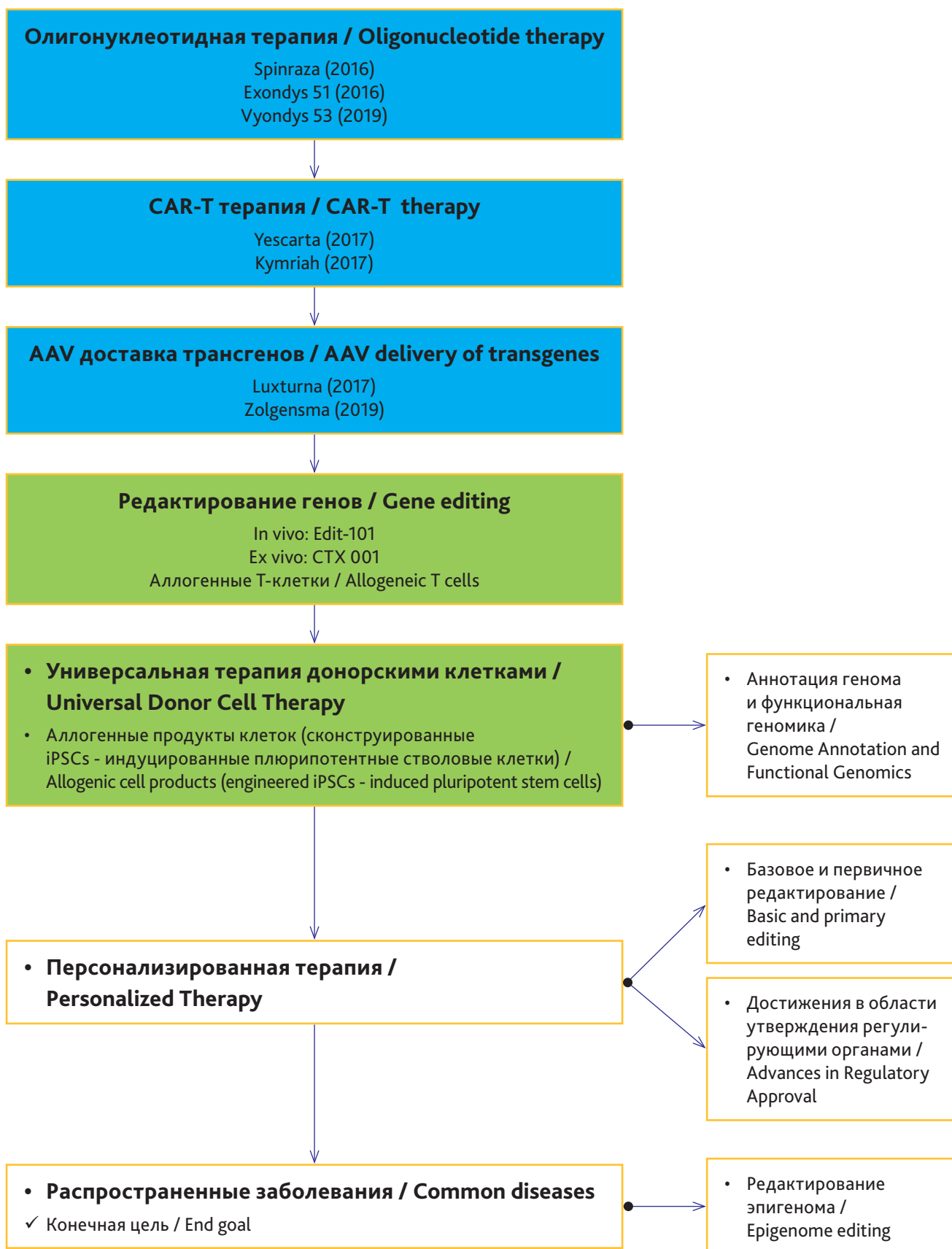


Рисунок. Основные этапы развития генной терапии распространенных заболеваний.

Примечание: одобренные методы лечения и год их одобрения представлены синими прямоугольниками, а экспериментальные методы лечения — зелеными прямоугольниками. Для достижения более поздних этапов необходимы дальнейшие исследования по разработке альтернативных терапевтических подходов и решению фундаментальных научных вопросов (показаны маркерами)

Figure. Milestones in the development of gene therapy for common diseases.

Note: Approved treatments and their year of approval are represented by blue boxes, while experimental treatments are represented by green boxes. To reach later milestones, further research is needed to develop alternative therapeutic approaches and address fundamental scientific questions (shown as markers)

которые позволят применять принципиально новое лечение с помощью генной терапии, редактирования генов и других методов.

Технология универсальных клеточных методов лечения

Примечательно, что темпы разработки технологических инноваций в генной и клеточной терапии значительно опережают таковые по их одобрению и безопасному внедрению в клиническую практику. В ряде случаев это объясняется несоответствием существующих требований по безопасности и эффективности к некоторым новым лечебным технологиям. Например, современные нормативные модели, требующие большого числа пациентов для установления безопасности и эффективности, неприменимы к лечебным технологиям, направленным на устранение мутации, обнаруженной у одного пациента или очень небольшого числа пациентов. Поэтому одной из многообещающих стратегий в этом направлении является создание единой композиции, которая позволит лечить значительно большую популяцию пациентов. Универсальные клеточные методы лечения, которые создаются путем применения редактирования генов для получения аллогенных донорских клеток-невидимок, способных ускользать от обнаружения иммунной системой хозяина (рисунок), могут использоваться как в регенеративной медицине, так и в адаптивной клеточной иммунотерапии [33]. В настоящее время проводится несколько клинических испытаний для изучения методов лечения с использованием этого дизайна [19], и выводы по результатам этих испытаний в ближайшее время существенно повлияют на будущее генной и клеточной терапии. Однако, несмотря на многообещающие перспективы данного подхода, он не направлен на исправление генетических мутаций *in vivo*, а также не влияет на разработку трансформирующих технологий, таких как базовое редактирование и первичное редактирование, которые могут исправить отдельные частные мутации. Аналогичным образом, недавний отчет по терапии на основе олигонуклеотидов, нацеленный на частную генетическую мутацию, и успешное лечение пациента с болезнью Баттена, для популяции можно рассматривать лишь как потенциальную программу и мотивацию для этих усилий [34]. Следовательно, значительные достижения в области клеточной и генной терапии в ближайшем будущем ожидаются в области регуляторных наук и решения уникальных проблем с использованием инновационных персонализированных технологий. по мере того, как мы движемся к терапии.

Заключение

Развитию генетических технологий придаётся приоритетное значение в ведущих странах мира, а генная терапия, в частности, редактирование генома человека является на данный момент самой захватывающей и революционной биотехнологией современности [35].

Беспрецедентный уровень контроля над доставкой нуклеиновых кислот, модуляция иммунной системы и точное манипулирование геномом человека — технологии, которые невозможно было представить десять лет назад — несомненно, дадут толчок к формированию и развитию новых областей медицины в течение следующих десяти лет. В то же время этот зарождающийся проблеск нового мира технических возможностей вдохновил и продолжает вдохновлять на развитие целые новые области исследований, такие как синтетическая биология, перепрограммирование клеток и высокопроизводительная функциональная геномика, которые, несомненно, будут и дальше менять облик биомедицинских исследований.

Вклад авторов:

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

Айтбаев К.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4973-039X>): написание текста, редактирование текста

Муркамилов И.Т. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>): разработка дизайна исследования, анализ литературных данных и написание текста

Муркамилова Ж.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7653-0433>): сбор литературного материала

Юсупов Ф.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>): сбор литературного материала

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

Aitbaev K.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4973-039X>): text writing, text editing

Murkamilov I.T. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>): research design development, literature data analysis and text writing

Murkamilova Zh.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7653-0433>): collection of literary material

Yusupov F.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>): collection of literary material

Список литературы / References:

1. Friedmann T., and Roblin R. Gene therapy for human genetic disease? Science 1972; 175: 949–955. <https://doi.org/10.1126/science.175.4025.949>.
2. Williams D.A., Lemischka I.R., Nathan D.G. et al. Introduction of new genetic material into pluripotent haematopoietic stem cells of the mouse. Nature 1984; 310: 476–480. <https://doi.org/10.1038/310476a0>.
3. Blaese R.M., Culver K.W., Miller A.D. et al. T lymphocyte-directed gene therapy for ADA-SCID: initial trial results after 4 years. Science 1995; 270: 475–480. <https://doi.org/10.1126/science.270.5235.475>.
4. Raper S.E., Chirmule N., Lee F.S. et al. Fatal systemic inflammatory syndrome in a ornithine transcarbamylase deficient patient following adenoviral gene transfer. Mol. Genet. Metab. 2003; 80: 148–158. <https://doi.org/10.1016/j.jymgme.2003.08.016>.
5. Hacein-Bey-Abina S., Kalle C.V., Schmidt M. et al. LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. Science 2003; 302: 415–419. <https://doi.org/10.1126/science.1088547>.

6. Gao G., Vandenbergh L., Wilson J.M. New recombinant serotypes of AAV vectors. *Curr. Gene Ther.* 2005; 5: 285–297. <https://doi.org/10.2174/1566523054065057>.
7. Pasi K.J., Rangarajan S., Mitchell N. et al. Multiyear follow-up of AAV5-hFVIII-SQ gene therapy for hemophilia A. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382: 29–40. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908490>.
8. Mendell J.R., Sahenk Z., Lehman K. et al. Assessment of Systemic Delivery of rAAVrh74.MHCK7.micro-dystrophin in Children With Duchenne Muscular Dystrophy: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Neurol.* 2020; 77: 1–10. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1484>.
9. Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J et al. Gene therapy in patients with transfusion-dependent beta-thalassemia. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378: 1479–1493. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705342>
10. Boutin S., Monteilhet V., Veron P. et al. Prevalence of serum IgG and neutralizing factors against adeno-associated virus (AAV) types 1, 2, 5, 6, 8, and 9 in the healthy population: implications for gene therapy using AAV vectors. *Hum. Gene Ther.* 2010; 21: 704–712. <https://doi.org/10.1089/hum.2009.182>.
11. Tse L.V., Klinc K.A., Madigan V.J. et al. Structure-guided evolution of antigenically distinct adeno-associated virus variants for immune evasion. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2017; 114:E4812–E4821. <https://doi.org/10.1073/pnas.1704766114>.
12. Maheshri N., Koerber J.T., Kaspar B.K. et al. Directed evolution of adeno-associated virus yields enhanced gene delivery vectors. *Nat. Biotechnol.* 2006; 24: 198–204. <https://doi.org/10.1038/nbt1182>.
13. Leborgne C., Barbon E., Alexander J.M. et al. IgG-cleaving endopeptidase enables in vivo gene therapy in the presence of anti-AAV neutralizing antibodies. *Nat. Med.* 2020; 26: 1096–1101. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0911-7>.
14. Corti M., Elder M., Falk D. et al. B-cell depletion is protective against anti-AAV capsid immune response: a human subject case study. *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* 2014; 1: 14033.
15. Meliani A., Boisgerault F., Hardet R. et al. Antigen-selective modulation of AAV immunogenicity with tolerogenic rapamycin nanoparticles enables successful vector re-administration. *Nat. Commun.* 2018; 9: 4098. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06621-3>.
16. Lokugamage M.P., Sago C.D., Dahlman J.E. Testing thousands of nanoparticles in vivo using DNA barcodes. *Curr. Opin. Biomed. Eng.* 2018; 7: 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.cobme.2018.08.001>.
17. Akinc A., Maier MA, Manoharan M, et al. The Onpatro story and the clinical translation of nanomedicines containing nucleic acid-based drugs. *Nat. Nanotechnol.* 2019; 14: 1084–1087. <https://doi.org/10.1038/s41565-019-0591-y>
18. Tebas P., Stein D., Tang W.W. et al. Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 901–910. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1300662>.
19. Mullard A. Gene-editing pipeline takes off. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2020; 19: 367–372. <https://doi.org/10.1038/d41573-020-00096-y>.
20. Stadtmauer E.A., Fraietta J.A., Davis M.M. et al. CRISPR-engineered T cells in patients with refractory cancer. *Science.* 2020 Feb 28; 367(6481):eaba7365. doi: 10.1126/science.aba7365. Epub 2020 Feb 6.
21. Xu L., Wang J., Liu Y. et al. CRISPR-edited stem cells in a patient with HIV and acute lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381: 1240–1247. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817426>.
22. Maeder ML, Stefanidakis M, Wilson CJ, et al. Development of a gene-editing approach to restore vision loss in Leber congenital amaurosis type 10. *Nat. Med.* 2019; 25:229–233. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0327-9>.
23. Finn J.D., Smith A.R., Patel M.C. et al. A single administration of CRISPR/Cas9 lipid nanoparticles achieves robust and persistent in vivo genome editing. *Cell Rep.* 2018; 22: 2227–2235. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.02.014>.
24. Федеральная научно-техническая программа развития генетических технологий на 2019 — 2027 г. [Электронный ресурс]. URL:<https://legalacts.ru/doc/postanovlenie-pravitelstva-rf-ot-22042019-n-479-ob-utverzhenii/> (дата обращения: 20.12.2021).
Federal Scientific and Technical Program for the Development of Genetic Technologies for 2019 — 2027. [Electronic resource]. URL:<https://legalacts.ru/doc/postanovlenie-pravitelstva-rf-ot-22042019-n-479-ob-utverzhenii/> (date of the application: 20.12.2021) [In Russian].
25. Anzalone A.V., Koblan L.W., Liu D.R. Genome editing with CRISPR-Cas nucleases, base editors, transposases and prime editors. *Nat. Biotechnol.* 2020; 38: 824–844.
26. Pickar-Oliver A., Gersbach C.A. The next generation of CRISPR-Cas technologies and applications. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2019; 20:490–507. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0131-5>
27. Thakore P.I., Black J.B., Hilton I.B., et al. Editing the epigenome: technologies for programmable transcription and epigenetic modulation. *Nat. Methods.* 2016; 13:127–137. <https://doi.org/10.1038/nmeth.3733>.
28. Dey G., Jaimovich A., Collins S.R. et al. Systematic discovery of human gene function and principles of modular organization through phylogenetic profiling. *Cell Rep.* 2015; 10:993–1006. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.01.025>.
29. Shalem O., Sanjana N.E., Zhang F. High-throughput functional genomics using CRISPR-Cas9. *Nat. Rev. Genet.* 2015; 16:299–311. <https://doi.org/10.1038/nrg3899>.
30. Hnisz D., Abraham B.J., Lee T.I. et al. Super-enhancers in the control of cell identity and disease. *Cell.* 2013; 155:934–947. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.09.053>.
31. Wu Y., Zeng J., Roscoe B.P. et al. Highly efficient therapeutic gene editing of human hematopoietic stem cells. *Nat. Med.* 2019; 25:776–783. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0401-y>.
32. ENCODE Project Consortium. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature.* 2012; 6; 489(7414): 57-74. <https://doi.org/10.1038/nature11247>.
33. Lanza R., Russell D.W., Nagy A. Engineering universal cells that evade immune detection. *Nat. Rev. Immunol.* 2019; 19:723–733. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0200-1>.
34. Kim J., Hu C., Moufawad E.I. Achkar C. et al. Patient-customized oligonucleotide therapy for a rare genetic disease. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381: 1644–1652. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813279>.
35. Федорин В.В. Генетическое редактирование человека: перспективы, неизбежность и вопрос морально-этической оправданности. *Философская мысль.* 2020; 12: 30–41. <https://doi.org/10.25136/2409-8728.2020.12.34403>.
Fedorin V.V. Human genetic editing: prospects, inevitability and the issue of moral and ethical justification. *Philosophical thought.* 2020; 12: 30–41. <https://doi.org/10.25136/2409-8728.2020.12.34403> [In Russian].

DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-5-370-379
EDN: NHWVPC

УДК 616.98:578.834.1-06:616.24-002.17



А.С. Винокуров*^{1,2,3}, А.Л. Юдин¹

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

²— ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.П. Демикова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

³— ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, п. Коммунарка, Россия

НЕОБРАТИМЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛЁГКИХ В ИСХОДЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ COVID-19 — РАЗМЫШЛЕНИЯ НА ТЕМУ И ПРИМЕРЫ ЛУЧЕВЫХ ИЗОБРАЖЕНИЙ

A.S. Vinokurov*^{1,2,3}, A.L. Yudin¹

¹— Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

²— Demikhov City Hospital of Moscow City Health Department, Moscow, Russia

³— Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka» of Moscow City Health Department, Moscow, Russia

Irreversible Lung Transformation Resulting from Damage In COVID-19 — Discourses and Examples of CT Images

Резюме

Проблема формирования необратимых остаточных изменений после перенесенного вирусного повреждения легких при COVID-19 (СOronaVirus Disease 2019, новая коронавирусная инфекция) по прошествии двух лет пандемии остается важной и обсуждаемой. Это связано с большим числом пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию (в т.ч. со значимым объемом поражения легких) и возможным неблагоприятным прогнозом с уменьшением качества и продолжительности жизни. С учетом того, что в последнее время активно применяется антифибротическая терапия ряда интерстициальных заболеваний легких (при идиопатическом легочном фиброзе и системных заболеваниях), рассматривается вопрос о возможном использовании этих средств и при неблагоприятном исходе COVID-19. Однако до сих пор точно неизвестно, насколько часто развивается фиброз в исходе новой коронавирусной инфекции, а также четко не выделены группы пациентов, которые могут иметь неблагоприятный прогноз в виде исхода в фиброз.

В обзоре рассмотрены патогенетические аспекты возможного развития необратимых изменений у пациентов с COVID-19, предрасполагающие факторы, а также особенности диагностики с акцентом на КТ-визуализацию с собственными наблюдениями авторов.

Ключевые слова: *коронавирус, COVID-19, фиброз, интерстициальное заболевание легких, компьютерная томография, бронхоэктазы, «матовое стекло»*

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 18.02.2022 г.

Принята к публикации 25.05.2022 г.

Для цитирования: Винокуров А.С., Юдин А.Л. НЕОБРАТИМЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛЁГКИХ В ИСХОДЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ COVID-19 — РАЗМЫШЛЕНИЯ НА ТЕМУ И ПРИМЕРЫ ЛУЧЕВЫХ ИЗОБРАЖЕНИЙ. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(5): 370-379. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-5-370-379. EDN: NHWVPC

Контакты: Антон Сергеевич Винокуров, e-mail: antonvin.foto@gmail.com

*Contacts: Anton S. Vinokurov, e-mail: antonvin.foto@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0745-3438>

Abstract

The problem of the formation of irreversible residual changes after suffering viral lung damage with COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019) after two years of the pandemic remains important and discussed. This is due to a large number of patients who have had a coronavirus infection (including those with a large amount of lung damage) and a possible unfavorable prognosis with a decrease in the quality and life expectancy. Given the fact that antifibrotic therapy has recently been actively used for a number of interstitial lung diseases (with idiopathic pulmonary fibrosis and systemic diseases), the question of the possible use of these drugs in case of an unfavorable outcome of COVID-19 is being considered. However, it is still not known exactly how often fibrosis develops in the outcome of a new coronavirus infection, and groups of patients who may have a poor prognosis in the form of an outcome in fibrosis have not been clearly identified.

The review considers the pathogenetic aspects of the possible development of irreversible changes in patients with COVID-19, predisposing factors, as well as diagnostic features with an emphasis on CT scan with the authors' own observations.

Key words: *coronavirus, COVID-19, fibrosis, interstitial lung disease, CT scan, bronchiectasis, ground glass opacities*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 18.02.2022

Accepted for publication on 25.05.2022

For citation: Vinokurov A.S., Yudin A.L. Irreversible Lung Transformation Resulting from Damage In COVID-19 — Discourses and Examples of CT Images. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(5): 370-379. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-5-370-379. EDN: NHWVPC

ДАП — диффузное альвеолярное повреждение, ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром, SARS — Severe Acute Respiratory Syndrome, ЛФ — лёгочный фиброз, ИЗЛ — интерстициальное заболевание лёгких, ОП — организующаяся пневмония, ГКС — глюкокортикостероиды, КТ — компьютерная томография, АПФ — ангиотензин-превращающий фермент, ФВД — функция внешнего дыхания, ДСЛ — диффузионная способность лёгких, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких, ИВЛ — искусственная вентиляция лёгких, ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация

Поражение легких при COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019, новая коронавирусная инфекция) в острую стадию не является специфичным. Коронавирус SARS-COV-2 в легочной ткани приводит к формированию диффузного альвеолярного повреждения (ДАП) в сочетании с проявлениями васкулита [1], степень и распространенность которых коррелирует с клинической картиной. Такие же изменения находят у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), а также при других вирусах, самый яркий пример которого — грипп H1N1. В связи с тем, что ДАП проходит стереотипные стадии (экссудативную, пролиферативную), то в его исходе возможно формирование легочного фиброза (ЛФ), что наблюдается у пациентов после перенесенного ОРДС и зафиксировано у пациентов в исходе тяжелого гриппа. Например, при ОРДС, не связанным с вирусом, ЛФ на аутопсии выявляют в 4 % после недели проявлений ОРДС, в 24 % — в промежутке 1-3 недели и в 61 % — после 3 недель [2]. Из этого следует, что ЛФ может возникать и при COVID-19. Однако далеко не у всех пациентов при коронавирусной инфекции клинически развивается ОРДС, что является значимым в оценке прогноза. По данным литературы, ОРДС при SARS-COV2 определяется в 5-40 % случаев [3, 4] и потенциально именно эта группа пациентов может иметь негативный прогноз в развитии необратимого процесса. Для сравнения, развитие ЛФ при SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) наблюдалось до 8 % случаев, при гриппе H7N9 — до 20 % [5].

Интересно, что дефиниции в отношении длительно существующих изменений в легких после перенесенной коронавирусной инфекции достаточно обширны. Кроме термина «фиброз» в литературе можно встретить

упоминание о постковидном интерстициальном заболевании легких (ИЗЛ) (post COVID-ILD), организующейся пневмонии (ОП), фиброзоподобном поражении [6, 7]. В целом, это является более правильным подходом, так как далеко не каждая разновидность постковидного ИЗЛ обязательно приводит к ЛФ. По мнению Aronson K.I. и соавт., истинную распространенность, а также целесообразность терапии данных состояний глюкокортикостероидами (ГКС) требуется установить в крупных исследованиях, а также подтвердить данные компьютерной томографии (КТ) морфологическими исследованиями [8].

Прогнозируется, что распространенность постковидного ЛФ составит 10-15 человек на 10000, что в десятки раз выше риска развития идиопатического легочного фиброза [7]. Но сказать о том, что это явление широкого распространено в текущую пандемию, достаточно затруднительно. Ни пульмонологи, ни врачи лучевой диагностики не отмечают большую встречаемость в практике исхода поражения легких в фиброз. Это может быть связано как с определенными особенностями SARS-COV-2, так и с изменением подхода к терапии — применением биологических препаратов (ингибиторы ИЛ-6) для купирования избыточной иммунной реакции, широким использованием и ГКС как в остром, так и в отсроченном периодах инфекции. Возможно, все это приводит к уменьшению выраженности неспецифического воспаления в ткани легких и является профилактикой фиброзного процесса, в том числе, приводит к положительной динамике ОП без грубых структурных изменений. При этом установлено, что сам вирус SARS-COV-2 при соединении с ангиотензин-превращающим ферментом (АПФ) через

повышение уровня ангиотензина II активирует фактор роста соединительной ткани (CTGF), участвующего в формировании фиброза [9]. В обзоре Ademola S. Ojo с соавт. (2020) патогенез ЛФ в исходе тяжелого или длительно текущего процесса связывают с процессом повреждения базальной мембраны клеток и превращение участков организации в фиксированную или прогрессирующую ткань с фибробластами с дальнейшим нарушением архитектоники легкого [10].

В самом начале распространения новой коронавирусной инфекции нередко возникали ошибочные суждения врачей о возникновении у пациентов ЛФ, основанные на анализе КТ-картины уже через 2–3 недели после острого периода и одного динамического КТ-исследования, что, конечно, не является достоверным выводом. За развитие истинного ЛФ неверно принимали промежуточные изменения, которые морфологически представляют собой участки организации и различные по протяженности ателектазы (как дольковые, так и типичные дисковидные), проявляющиеся на КТ в виде линейных и радиальных полосок консолидации с четкими контурами (Рис. 1).

Частое развитие обратимых ателектазов может быть связано с поражением вирусом альвеолоцитов II типа (в рамках ДАП), продуцирующих сурфактант [11]. В дальнейшем наблюдалось, что подобные ателектазы бесследно разрешаются [12], что скорее всего связано с постепенной регенерацией альвеолоцитов II типа, улучшением микроциркуляции. Можно предположить и нарушения легочной вентиляции, связанные с дисбалансом в системе костно-мышечного каркаса — слабостью межреберных мышц, диафрагмы, нарушения их иннервации и т.п. Все это в теории также может приводить к развитию ателектазов. Следует учитывать, что легочная ткань может достаточно долго находиться в спавшемся состоянии без каких-либо структурных изменений (примерно до двух месяцев) [11]. В дальнейшем в данном ателектазированном участке следует необратимый процесс деформации структур

интерстиция, бронхов и сосудов, и разовьются изменения, эквивалентные ЛФ. Полное же разрешение изменений после COVID-19 в легких наблюдается через 6 месяцев после госпитализации у 50 % и через 9 месяцев — у 75 % пациентов [13].

Важным аспектом остается необходимость комплексного наблюдения за пациентами с подозрением на ЛФ в исходе COVID-19. В первую очередь следует оценивать сохранение клинических симптомов или их утяжеление. Стоит обращать внимание на длительную одышку или ее усиление после острой стадии вирусного процесса, слабость и тахикардию [14], а также возможную кислородозависимость. Из функциональных методов полезным будет изучение функции внешнего дыхания (ФВД), определение диффузионной способности легких (ДСЛ). Например, по данным Зайцева А.А. с соавт. (2020), через 3 недели после выписки из стационара у 50 % пациентов сохраняется одышка, в 15,6 % — выявляются рестриктивные нарушения ФВД, а ДСЛ различной степени снижается в 56 % случаев. Наибольшее снижение ДСЛ авторы отмечали у пациентов с массивными сохраняющимися изменениями на КТ [15]. Qin W. с соавт. (2021) также указывают на корреляцию наличия тракционных бронхоэктазов, ретикулярных изменений и субплевральных уплотнений со снижением показателей ДСЛ [14].

Целесообразно выделить клинико-рентгенологические группы, которые в дальнейшем могут быть склонны к ЛФ. Как правило, у пациентов с малым и средним объемом поражения легких (до 50 %) изменения постепенно проходят бесследно, не считая резидуальных участков «матового стекла» без ретикулярной исчерченности, которые могут сохраняться достаточно продолжительное время и достоверно не свидетельствуют о наступлении фиброза. Внимание заслуживают пациенты с тяжелым клиническим течением заболевания и большим объемом поражения легких (более 50 %), которые длительно находились в стационарах и/или проходили лечение в отделениях реанимации (на фоне искусственной

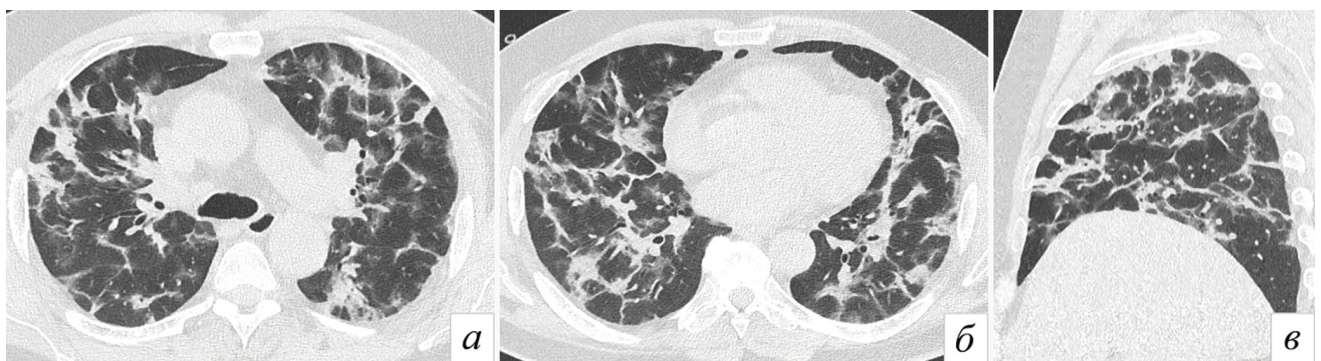


Рисунок 1. Пациент К., 55 лет. Фаза начального разрешения повреждений в легких при COVID-19. КТ ОГК в аксиальной (а, б) и сагиттальной (в) плоскостях. Множественные лентовидные полоски консолидации, перилобулярные уплотнения. Данная КТ-картина представлена паттерном ОП в сочетании с дисковидными ателектазами, которые ошибочно можно принять за фиброзные изменения

Figure 1. Patient K, 55 years old. The early resolution phase of lung injury in COVID-19. Thoracic CT scans in axial (a, б) and sagittal (в) planes. Multiple band-like strips of consolidation, peribronchovascular thickening. This CT picture is presented by the pattern of OP in combination with discoid atelectasis, which can be mistaken for fibrotic changes

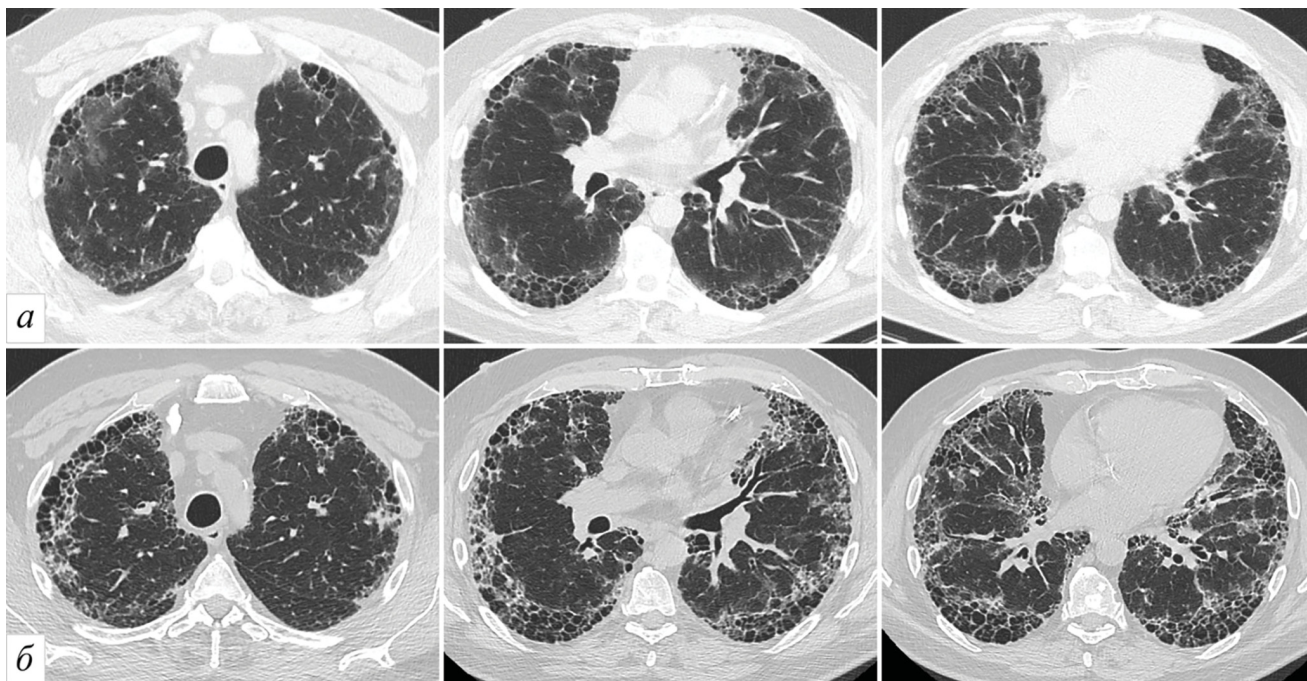


Рисунок 2. Пациент Н., 58 лет. COVID-19 (ПЦР+) на фоне обычной интерстициальной пневмонии. КТ ОГК в аксиальной плоскости на соответствующих уровнях. Ряд а — исследование от 07.03 2021 г., ряд б — исследование от 21.04.2021 г. В динамике на месте участков «матового стекла» появление выраженных ретикулярных изменений и структурная перестройка в виде «сотового лёгкого», прогрессирование «сот» в уже имевшихся участках, появление их дополнительных рядов

Figure 2. Patient N., 58 years old. COVID-19 (PCR+) on the background of usual interstitial pneumonia. Axial chest CT scans at appropriate levels. Row A — the study dated 07.03 2021, row Б — the study dated 21.04.2021. In dynamics, in place of areas of GGO the appearance of pronounced reticular changes and structural realignment in the form of a “honeycomb lung”, the progression of “honeycombs” in the already existing areas, the appearance of their additional rows

вентиляции легких (ИВЛ) отмечается наибольшая корреляция со снижением параметров ДСЛ) [9, 16, 17]. В качестве факторов риска также выделяют курение и предшествующее употребление алкоголя (как дополнительные факторы утяжеления респираторной симптоматики), возраст (тенденция к фиброзированию с возрастом) [18]. Также для динамического наблюдения в отношении развития ЛФ могут быть интересны пациенты с «застывшей» картиной «матового стекла», несмотря на проводимую терапию, что может свидетельствовать о сохраняющейся морфологической картине ДАП в легких. Уже имеющийся преморбидный фон в виде фиброзного процесса при различных ИЗЛ или системных заболеваниях может способствовать прогрессированию фиброза в ранее интактных участках при наличии вирусного повреждения, либо изменить КТ-картину (например, появление «сотового легкого» на фоне ранее имевшихся изолированных ретикулярных изменений) (Рис. 2). Примеры подобной трансформации можно увидеть в работах Сперанской А.А. с соавторами [19]. При обширном КТ-паттерне ОП в исходе острой фазы возможно ожидать постепенное развитие ЛФ без адекватной терапии ГКС. Именно эти группы пациентов будут требовать внимания при дальнейшем диспансерном наблюдении пульмонологом, в т.ч. проведение динамического КТ-контроля через 3-6-12 месяцев и далее, если потребуется.

Лучевая диагностика

Для оценки возможного формирования необратимых изменений следует применять КТ в связи с высокой чувствительностью, особенно если речь идет о небольших патологических участках с локализацией в базальных отделах лёгких. Если в качестве первичного метода диагностики традиционная рентгенография широко применяется во всем мире, то в отношении отдаленных структурных последствий КТ является методом выбора [17].

Визуализация изменений в легких будет играть одну из важнейших ролей в фиксации признаков ЛФ и его эквивалентов. Это связано с тем, что проведение морфологического исследования не распространено и может ухудшить текущую легочную симптоматику, а также приводить к осложнениям (пневмоторакс, кровотечения) на фоне скомпрометированной ткани легких, находящейся в стадии реконвалесценции после повреждения. Клиническая картина с учетом развития «постковидного» синдрома также может сохраняться достаточно длительно, либо даже ухудшаться по причинам, не связанным с поражением легких (один из важных механизмов — распространенный васкулит, коагулопатия) [1]. Поэтому именно визуализация позволит выделить более четкие критерии появления у пациентов фиброзного процесса и объективизировать их.

Важнейшим фактором при формировании вывода врача-рентгенолога будет именно динамическое наблюдение: постоянность визуализации выявленных изменений или их прогрессирование. По одному КТ-исследованию, либо при небольшом промежутке от острой стадии, судить о возникновении ЛФ не корректно. При иных процессах (например, при туберкулезе) морфологи ранее обращали внимание на то, что происходит регресс части изменений, которые на первый взгляд кажутся необратимыми. Струков А.И. указывает, что обратное развитие ателектазов, ретенционных бронхоэктазов и участков карнификации (фактически — ОП) допустимо [20]. Например, уменьшение диаметра просвета бронха в динамике при отсутствии структурных изменений в стенке и при разрешении прилежащей инфильтрации иллюстрирует обратимость процесса, а не формирование истинного бронхоэктаза. У пациентов с вирусным повреждением легких нередко в стадии разрешения и даже в острой фазе можно наблюдать расширение просветов бронхов, особенно в нижних долях — это связано с обезвоздушиванием и инфильтрацией легочной ткани, что приводит к временному уменьшению ее объема. То же самое

можно сказать и о функциональных исследованиях легких — важность наблюдения в динамике и сравнения с предыдущими исследованиями. В динамическом наблюдении важным будет и формирование характерных изменений именно на фоне предшествующих участков «матового стекла»/консолидаций [17].

В каких случаях рентгенолог может заподозрить необратимые изменения легких в исходе COVID-19 по данным КТ? Основываясь на собственном опыте нашей клиники, наиболее значимыми признаками являются:

- Уменьшение объема анатомической области легкого в объеме (сегмент, доля), что особенно хорошо заметно по расположению листков междолевой плевры. Также можно обратить внимание на общее уменьшение объема легких при условии нормальной глубины вдоха (Рис. 3). При визуализации подобных изменений необходимо исключить иные причины объемного уменьшения, связанные с бронхиальной проходимостью — опухоли бронхов, слизисто-гнойные и геморрагические сгустки, перенесенные вторичные деструктивные процессы и др.

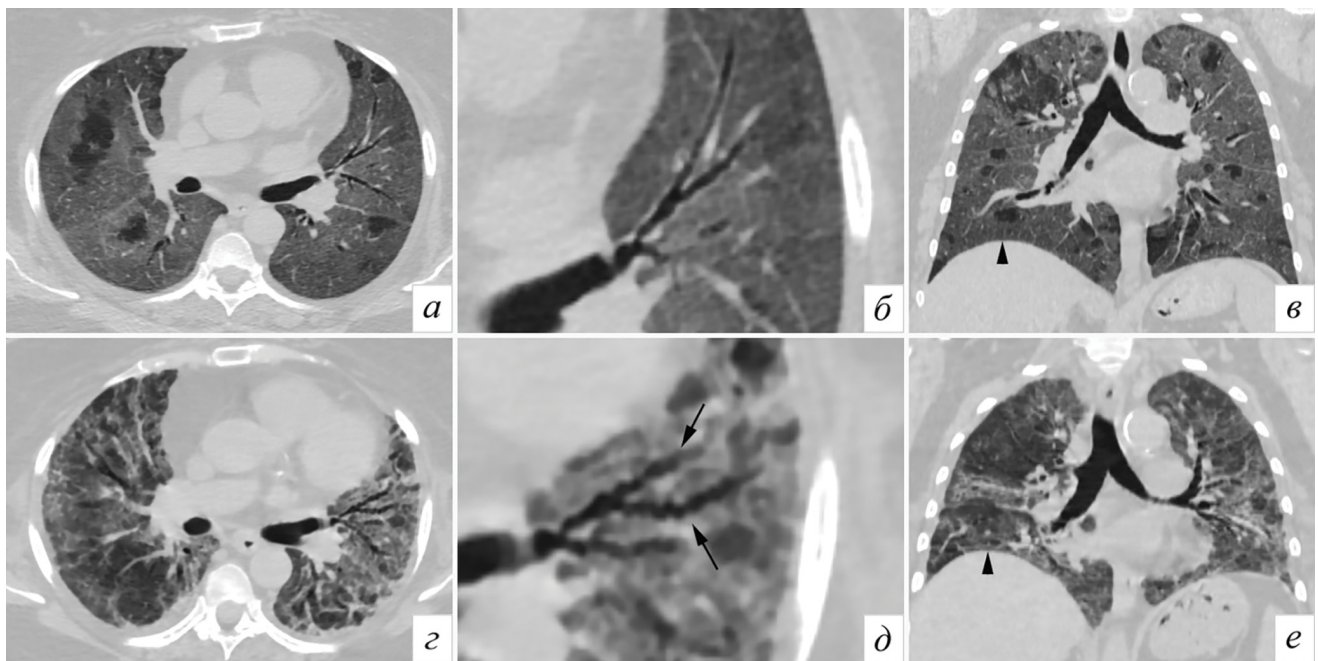


Рисунок 3. Пациентка Ф., 60 лет. COVID-19 (ПЦР+). КТ ОГК в аксиальной плоскости (а, г), корональной проекции (в, е) и увеличенные фрагменты (б, д) на соответствующих уровнях. Верхний ряд — исследование от 23.11.2020, нижний ряд — исследование от 25.12.2020. На фоне неоднородных уплотнений в обоих легких отчетливо видно появление тракционных (варикозных) бронхоэктазов в верхней доле слева (стрелки), которые отсутствовали ранее. В остальных отделах лёгких подобная деформация отсутствует. Также в динамике отмечается общее уменьшение объёма лёгких при одинаковой глубине вдоха (в, е), высокое положение купола диафрагмы (головки стрелок). Изменения могут быть потенциально обратимы

Figure 3. Patient F, 60 years old. COVID-19 (PCR+). Thoracic CT scans in axial projection (a, г) and coronal planes (в, е) and enlarged fragments (б, д) at appropriate levels. The upper row — the study dated 23.11.2020, the lower row — the study dated 25.12.2020. Against the background of heterogeneous hardenings in both lungs, the appearance of traction (varicose) bronchiectase in the upper lobe on the left (arrows) are clearly visible, which were absent before. In other parts of the lungs there is no such deformation. Also, in the dynamics there is a general decrease in lung volume at the same depth of inspiration (в, е), a high position of the dome of the diaphragm (arrowheads). The changes may be potentially reversible

- Деформация и расширение просветов бронхов/бронхиол с формированием тракционных бронхо/бронхиолоэктазов (Рис. 3д, Рис. 4). Кроме деформации можно отметить и сближение сосудисто-бронхиальных пучков в пораженном отделе легкого. По данным Huang W. и соавт. (2021), расширение просветов бронхов, как проявление ЛФ, встречается наиболее часто — до 80 % [21]. При наличии такового, следует обязательно оценивать лучевой архив, так как расширение бронхов может развиваться у пациента задолго до вирусной инфекции, в том числе, в рамках хронической обструктивной болезни (ХОБЛ), при которой цилиндрические бронхоэктазы встречаются довольно часто. Необходимо помнить, что расширение просветов бронхов в участках ОП может носить потенциально обратимый характер после редукции внутриальвеолярных грануляций. При выявлении подобных изменений врачу-рентгенологу необходимо быть особенно аккуратным в их интерпретации. Изменение формы бронхов в виде варикозных бронхоэктазов и бронхиолоэктазов с характерной волнообразностью стенки более подозрительны на необратимый процесс.
- Сохранение в динамике внутрилегочных и плеврально-пульмональных тяжей, которые зачастую располагаются в области с деформированными

бронхами и окружают их. При большом количестве данных тяжей, распространяющихся в различных направлениях, может создаваться впечатление о наличии фонового «матового стекла», отражающего либо определенное усреднение окружающей плотности, либо мелкоструктурный фиброз (Рис. 5).

- Стойкие участки консолидации и «матового стекла» с ретикулярными изменениями, отражающие вовлечение интерстиция в патологический процесс [6] (в том числе на фоне уменьшения объема доли). Данные участки представляют собой обезвоздушенные фрагменты легкого с замещением их соединительной тканью (различная выраженность). По структуре они могут быть как однородными, так и содержать бронхоэктазы. В отличие от обратимой ателектазированной ткани, данные участки не будут накапливать контрастный препарат. При наличии такого единичного субплеврального участка следует также подумать о перенесенном инфаркте легкого, который также может превращаться в участок фиброза.
- Утолщения плевры, которые чаще наблюдаются по ходу костальных листков. Нередко данный симптом ассоциирован с подтягиванием на себя легочной ткани (а значит, сосудов и бронхов) и субплевральными тяжами.

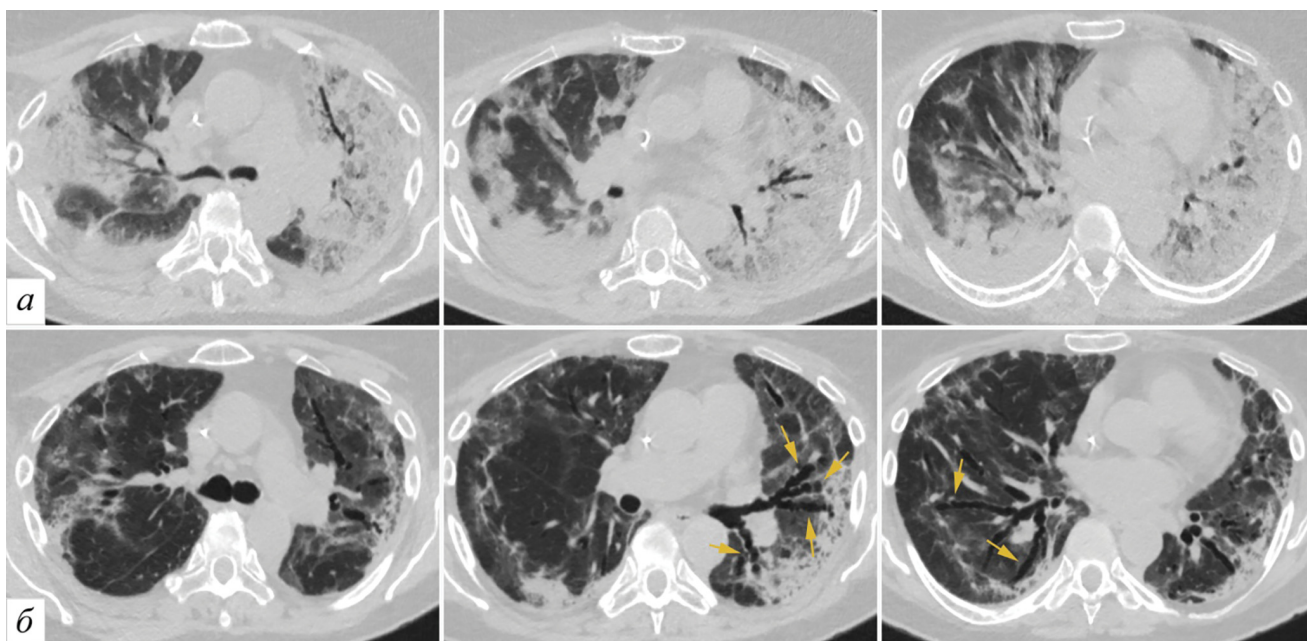


Рисунок 4. Пациентка А., 74 лет. COVID-19 (ПЦР+). КТ ОГК с в аксиальной плоскости. Ряд а — исследование от 25.03.2021 и ряд б — исследование от 19.04.2021 на соответствующих уровнях с учетом разной глубины вдоха. Вверху (а) — КТ-картина острого вирусного повреждения с объемом поражения не менее 75 %. Внизу (б) — динамика на стадии разрешения, появление деформации и расширения просветов крупных бронхов, особенно в нижних отделах лёгких (стрелки)

Figure 4. Patient A., 74 years old. COVID-19 (PCR+). Thoracic CT scans in the axial planes. Row a — study dated 25.03.2021 and row b — study dated 19.04.2021 at the corresponding levels, taking into account different depths of inspiration. Top (a) — CT picture of acute viral damage with a lesion volume of at least 75 %. Below (b) — dynamics at the stage of resolution, the appearance of deformation and expansion of the lumens of large bronchi, especially in the lower parts of the lungs (arrows)

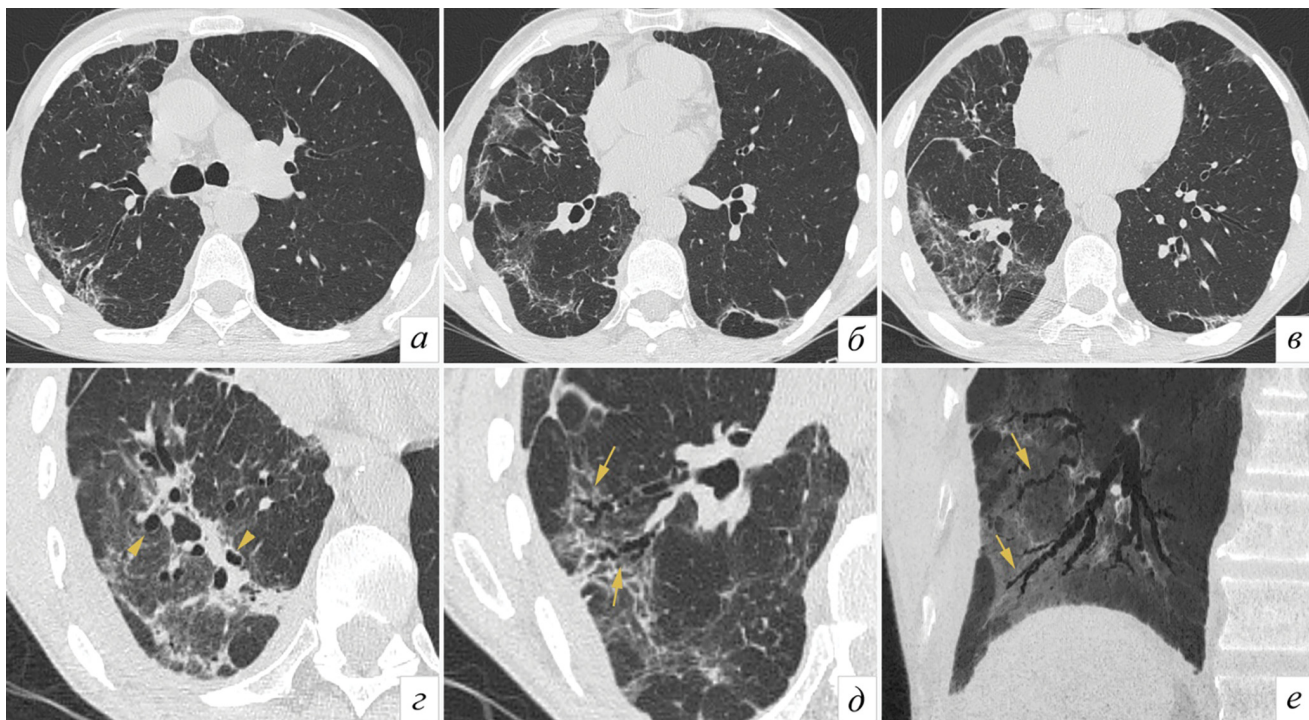


Рисунок 5. Пациент К., 73 лет. 4 недели после выписки по поводу COVID-19 (ПЦР+). КТ ОГК в аксиальной плоскости (а-в), увеличенные фрагменты изображений (г, д) и реформация MinIP (е). На фоне слабоинтенсивных участков «матового стекла» (больше справа) имеются тяжистые уплотнения, деформирующие легочную ткань и плевру. Также визуализируются цилиндрические (головки стрелок) и варикозные (стрелки) бронхо- и бронхиолэктазы

Figure 5. Patient K., 73 years old. 4 weeks after discharge for COVID-19 (PCR+). Thoracic CT scans in the axial planes (a-в), enlarged image fragments (г, д) and MinIP reformation (е). Against the background of low-intensity areas of GGO (more on the right), there are stringy hardenings that deform the lung tissue and pleura. Cylindrical (arrow heads) and varicose (arrows) broncho- and bronchiolectasis are also visualized

- Пневматоцеле — участки нарушения архитектуры ткани легкого с формированием воздушных псевдополостей, которые преимущественно встречаются в периферических отделах легких [17]. Alarcon-Rodriguez J. с соавт. (2021) приводят пример, при котором пневматоцеле носят частично обратимый характер [17]. Однако наличие пневматоцеле, как единственного признака, сложно обозначить четким критерием фиброза. Целесообразна комплексная оценка, например, пневматоцеле на фоне «матового стекла», консолидаций и в области деформированных бронхов как дополнительные признаки. Мы наблюдали и закрытие подобных пузырьков в динамике.
- В наиболее тяжелых случаях происходит грубая деформация вторичных легочных долек с образованием субплевральных участков «сотового легкого» — до 7% [21] (Рис. 6). В своей практике мы встречались преимущественно с прогрессированием «сот» на месте вирусного повреждения у пациентов с уже имеющейся картиной ЛФ, например, в виде обычной интерстициальной пневмонии, нежели с появлением в ранее интактных отделах. При этом, ухудшение КТ-картины может происходить буквально за 1-2 месяца после острого процесса.

- При длительном существовании вышеописанных распространенных изменений в легких возможно расширение правых отделов сердца, а также дилатация и удлинение ствола легочной артерии.
- Описаны и иные возможные изменения, например, «воздушные ловушки» [21].

Наличие в отдаленном периоде наблюдения у пациентов участков «матового стекла» без ретикулярных изменений на их фоне требует осторожной интерпретации в отношении ЛФ. Мы наблюдали данные изменения у пациентки без текущих респираторных жалоб через год после острого периода болезни (Рис. 7). Наблюдения в нашей клинике созвучны мнению Самсоновой М.В. и соавт. (2021), которые предполагают длительное сохранение «матового стекла» в легких на КТ за счет наличия неспецифической интерстициальной пневмонии, либо внутриальвеолярного отека изолированно, возможно, в сочетании с кровоизлияниями или ОП [22]. Участки «воздушных ловушек» на деле могут быть представлены «мозаичной пневматизацией», связанной с тромбозом ветвей легочной артерии в рамках гиперкоагуляции [22] и, как следствие, перераспределением легочного кровотока, что и создает характерную мозаичную картину. Имеются данные Jia-Ni Zou с соавт. (2022), которые указывают на встречаемость

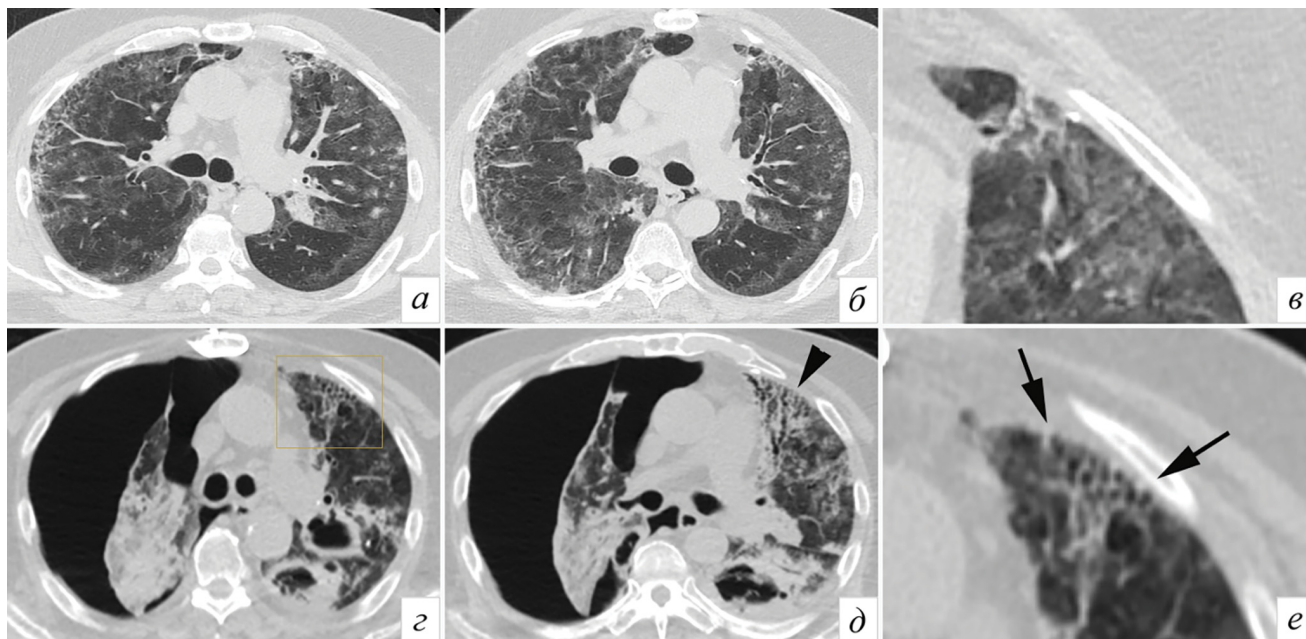


Рисунок 6. Пациент М., 65 лет. COVID-19 (ПЦР+). КТ ОГК в аксиальной плоскости (а-е) с увеличенными фрагментами (в, е) на соответствующих уровнях. Верхний ряд — исследование от 04.08.2021, нижний ряд — исследование от 16.09.2021. Вторичное инфицирование (полости) и пневмоторакс справа, в S3 слева сформирован участок с варикозными бронхо- и бронхиолектазиями (головка стрелки), а также участок, похожий на «сотовую» деформацию (рамка, стрелки)

Figure 6. Patient M., 65 years old. COVID-19 (PCR+). Thoracic CT scans in the axial (a-e) with enlarged fragments (v, e) at the corresponding levels. The top row — the study dated 04.08.2021, the bottom row — the study dated 16.09.2021. Secondary infection (cavities) and pneumothorax on the right, in S3 on the left there is an area with varicose broncho- and bronchiolectasia (arrow head), as well as an area similar to a “honeycomb” deformation (frame, arrows)

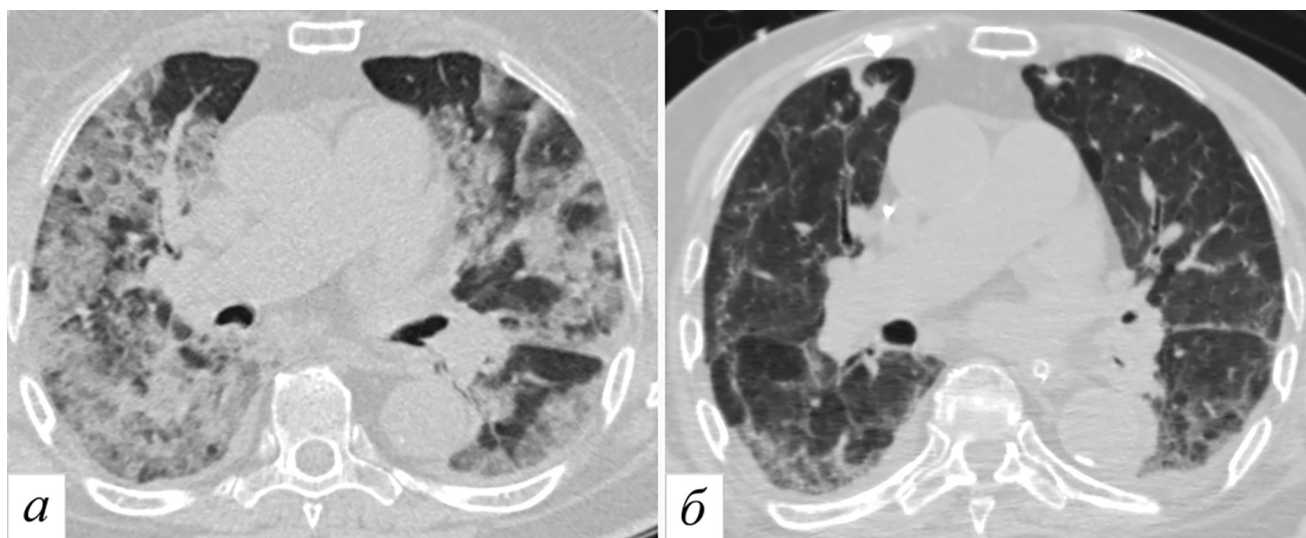


Рисунок 7. Пациент А., 88 лет. COVID-19 (ПЦР+), через год после острой фазы заболевания. КТ ОГК в аксиальной плоскости, а — исследование от 04.11.2020, б — исследование от 02.11.2021. На месте обширных уплотнений (консолидации, «матовое стекло») остаются неоднородные участки «матового стекла» низкой интенсивности с нечеткими контурами, на фоне которых представлены линейные уплотнения, в т.ч. в виде характерных дуг. Бронхоэктазы и иные участки деформации четко не видны, и изменения могут соответствовать ОП либо паттерну неспецифической интерстициальной пневмонии

Figure 7. Patient A., 88 years old. COVID-19 (PCR+), one year after the acute phase of the disease. Thoracic CT scans in the axial planes, a — examination dated November 4, 2020, б — examination dated 02.11.2021. In place of extensive opacities (consolidations, GGO), there remain inhomogeneous areas of GGO of low intensity with fuzzy contours, against which linear hardenings are presented, incl. in the form of characteristic arcs. Bronchiectasia and other areas of deformity are not clearly visible, and changes may correspond to OP or a pattern of nonspecific interstitial pneumonia

фиброза после COVID-19 через 90 дней в 84,15 % случаев, в основном за счет сохранения участков «матового стекла» (от 80,7 до 96,5 %), линейных уплотнений и ретикулярных изменений [23]. Такие высокие цифры требуют аккуратного использования из-за слишком раннего динамического наблюдения: возможно, что часть данных уплотнений и линейных структур регрессировала бы в дальнейшем и уже не расценивалась авторами как ЛФ. Эти выводы также не подтверждены морфологическими исследованиями и основываются лишь на данных КТ визуализации.

Наиболее грубые изменения в виде истинного ЛФ наблюдаются у пациентов, длительно находившихся на ИВЛ, а также перенесших экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО) после обширного ДАП с объемом поражения легких, близким к 100 % и неизбежным присоединением вторичной бактериальной инфекции. Как правило, при нахождении в отделении реанимации и при искусственной респираторной поддержке в течение 1-2 месяцев происходит распространенная деформация в виде «сотового легкого» и бронхоэктазов. В большинстве случаев такие пациенты требуют рассмотрения возможности трансплантации легких [24].

Для врача-рентгенолога немаловажной задачей будет определение и отражение в протоколе распространенности описанных выше симптомов. Необходимо понимать, что наличие лишь единичного участка, характерного для ЛФ, скорее всего не будет иметь важного клинического значения из-за компенсаторных возможностей легочной ткани. Значимыми будут распространенные изменения, локализующиеся в легких с двух сторон с уменьшением их объема и выраженным нарушением архитектоники. Высказываются предположения о необходимости определения объема поражения легких с фиброзом по аналогии с оценкой в остром периоде COVID-19 (КТ-1, КТ-2 и т.д.), что будет актуально не только для данного заболевания, но и при иных фиброзирующих процессах в легких (например, шкалы по J.H. Warrick, A.U. Wells и др.) [25].

Указание рентгенологом на наличие признаков ЛФ не должно являться единственной отправной точкой для пульмонолога в решении вопроса о дальнейшей маршрутизации и назначении специальной терапии. Данные КТ будут отображать лишь картину, которая закономерно соответствует необратимым изменениям, а их клиническая значимость должна определяться в совокупности с клинико-инструментальным осмотром и проведением функциональных проб. Схожая ситуация наблюдается у пациентов ХОБЛ. По данным лучевых исследований возможно определить эмфизему, хронический бронхит, бронхоэктазы, а сам диагноз ставится на основании функционального обследования пациента. Это связано с тем, что не только фиброзные изменения могут вносить вклад в формирование у пациента стойкой дыхательной недостаточности, но и распространенная микроангиопатия, приводящая к тромбозам *in situ* и снижению перфузии в легких, выявляемая с помощью сцинтиграфии [26], либо построенное йодных карт при контрастной КТ.

Заключение

Констатация необратимых изменений в легких в исходе коронавирусного повреждения является серьезным прогностическим маркером и осуществляется на коллегиальном основе с привлечением мультидисциплинарной комиссии в составе врача пульмонолога, рентгенолога и врача функциональной диагностики, при возможности, и морфолога. Только при наличии у пациента сохраняющихся или прогрессирующих клинических данных дыхательной недостаточности в сочетании с кислородозависимостью, снижением показателей или отсутствием динамики функциональных проб и типичной для ЛФ стойкой лучевой картины можно судить о развитии в легких необратимого процесса и решать вопрос о дальнейшей тактике ведения пациента вплоть до назначения антифибротической терапии, либо трансплантации легких. В настоящее время на основании практических наблюдений некорректно утверждать, что необратимые изменения в легких после COVID-19 являются частым явлением. Врачам лучевой диагностики следует быть достаточно аккуратными в отношении формулировок легочного фиброза в своих заключениях, так как многие видимые изменений могут быть потенциально обратимыми.

Вклад авторов

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

Винокуров А.С. (ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0745-3438>): разработка концепции и дизайна, написание рукописи, подготовка изображений

Юдин А.Л. (ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0310-0889>): обоснование и написание рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации

Contribution of Authors

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

Vinokurov A.S. (ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0745-3438>): concept and design development, manuscript writing, images preparation

Yudin A.L. (ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0310-0889>): justification and writing of the manuscript, verification of critical intellectual content, final approval of the manuscript for publication.

Список литературы / References:

1. Самсонова М.В., Черняев А.Л., Омарова Ж.Р. и др. Особенности патологической анатомии легких при COVID-19. Пульмонология. 2020; 30(5): 519–532. DOI:10.18093/0869-0189-2020-30-5-519-532.
Samsonova M.V., Chernyaev A.L., Omarova Z.R. et al. Features of pathological anatomy of lungs at COVID-19. Pulmonologiya. 2020; 30(5): 519–532. DOI:10.18093/0869-0189-2020-30-5-519-532 [In Russian].
2. Thille A.W., Esteban A., Fernandez-Segoviano P. et al. Chronology histological lesions in acute respiratory distress syndrome with diffuse alveolar damage: a prospective cohort study of clinical autopsies. Lancet Respir Med. 2013; 1: 395–401.

3. Vasarmidi E., Tsitoura E., Spandidos D.A. et al. Pulmonary fibrosis in the aftermath of the COVID-19 era (Review). *Experimental and therapeutic medicine*. 2020; 20: 2557–2560. DOI:10.3892/etm.2020.8980.
4. Carsana L., Sonzogni A., Nasr A. et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: A two-center descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020; 1473–3099(20): 30434–30435.
5. Mohamed Ali R.M., Ibrahim Ghonimy M.B. Post-COVID-19 pneumonia lung fibrosis: a worrisome sequela in surviving patients. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2021; 52: 101. DOI:10.1186/s43055-021-00484-3.
6. Udawadia Z.F., Koul P.A., Richeldi L. Post-COVID lung fibrosis: the tsunami that follow the earthquake. *Lung India*. 2021; 38: 41–47.
7. Bazdyrev E., Rusina P., Panova M. et al. Lung fibrosis after COVID-19: Treatment Prospects. *Pharmaceuticals*. 2021; 14: 807. DOI:10.3390/ph14080807.
8. Aronson K.I., Podolanczuk A.J. Lung after COVID-19: Evolving knowledge of post-COVID-19 interstitial lung disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2021; 18(5): 773–779. DOI:10.1513/AnnalsATS.202102-223ED.
9. Лещенко И.В., Глушкова Т.В. О функциональных нарушениях и развитии фиброза легких у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Пульмонология*. 2021; 31(5): 653–662. DOI:10.180093/0869-0189-2021-31-5-653-662.
10. Leshchenko I.V., Glushkova T.V. Development of fibrosis and impairment of lung function in patients with a new coronavirus disease. *Pulmonologiya*. 2021;31(5):653–662. DOI:10.180093/0869-0189-2021-31-5-653-662 [In Russian].
10. Ademola S. Ojo, Simon A. Balogun, Oyeronke T. Williams et al. Pulmonary fibrosis in COVID-19 survivors: predictive factors and risk reduction strategies. *Pulmonary medicine*. 2020: 6175964. DOI:10.1155/2020/6195964.
11. Черняев А.Л. Ателектаз лёгких. В кн.: Клеточная биология легких в норме и при патологии, под ред. Ерохина В.В., Романовой Л.К. М, Медицина. 2000; 383–385.
12. Chernyaev A.L. Lung atelectasis. *Cellular biology of the lungs in normal and pathological conditions*, ed. Erokhin V.V., Romanova L.K. M, Medicine. 2000; 383–385. [In Russian].
12. Винокуров А.С., Зюзя Ю.Р., Юдин А.Л. Эволюция изменений в легких по данным КТ при динамическом наблюдении пациентов с COVID-19 в ранние сроки. Лучевая диагностика и терапия. 2020; 11(2): 76–88. DOI:10.22328/2079-5343-2020-11-2-76-88.
13. Vinokurov A.S., Zyuzya Yu.R., Yudin A.L. Evolution of follow up CT signs in patients with COVID-19 in early stage. *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2020; 11(2): 76–88. DOI:10.22328/2079-5343-2020-11-2-76-88 [In Russian].
13. Wu X., Liu X., Zhou Y. et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalization: A prospective study. *Lancet Respir. Med*. 2021; 9: 747–754.
14. Qin W., Chen S., Zhang Y et al. Diffusion capacity abnormalities for carbon monoxide in patients with COVID-19 at 3-month follow-up. *Eur. Respir. J*. 2021; 58(1): 2003677. DOI:10.1183/13993003.01217-2020.
15. Зайцев А.А., Савушкина О.И., Черняк А.В. и др. Клинико-функциональная характеристика пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. *Практическая пульмонология*. 2020; 1: 78–81.
16. Grekov I.S., Grushina M.V. Фибропролиферативные изменения легких в постэпидемическом периоде COVID-19: что нас ждет в будущем? *Вестник неотложной и восстановительной хирургии*. 2021; 6(1): 47–55.
17. Grekov I.S., Grushina M.V. Fibroproliferative lung changes in the post-epidemic period COVID-19: what awaits us in the future? *Bulletin of Emergency and Reconstructive Surgery*. 2021; 6(1): 47–55 [In Russian].
18. Karmakar S., Sharma P., Harishkumar A., Rai D.K. Post-COVID-19 pulmonary fibrosis: report of two cases. *EMJ Respir*. 2021. DOI:10.33590/emjrespir/20-00270.
19. Сперанская А.А., Новикова Л.Н., Баранова О.П. и др. Лучевая диагностика COVID-19 у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких. Визуализация в медицине. 2021; 3(1): 3–9.
20. Speranskaya A.A., Novikova L.N., Baranova O.P., et al. Radiation diagnosis of COVID-19 in patients with interstitial lung diseases. *Visualization in Medicine*. 2021; 3(1): 3–9 [In Russian].
21. Струков А.И., Соловьева И.П. Морфология туберкулеза в современных условиях. 2-е изд. Москва, Медицина. 1986; 119.
22. Strukov A.I., Solovyova I.P. Morphology of tuberculosis in modern conditions. 2nd ed. Moscow, Medicine. 1986; 119. [In Russian].
23. Huang W., Wu Q., Chen Z. et al. The potential indicators for pulmonary fibrosis in survivors of severe COVID-19. *J Infect*. 2021; 82(2): e5–7. DOI:10.1016/j.jinf.2020.09.027.
24. Самсонова М.В., Конторщиков А.С., Черняев А.Л. и др. Патогистологические изменения в легких в отдаленные сроки после COVID-19. *Пульмонология*. 2021; 31(5): 571–579. DOI:10.18093/0869-0189-2021-31-5-571-579.
25. Samsonova M.V., Kontorschikov A.S., Cherniaev A.L. et al. Long-term pathological changes in lungs after COVID-19. *Pulmonologiya*. 2021;31(5):571-579. DOI:10.18093/0869-0189-2021-31-5-571-579 [In Russian].
26. Zou J-N., Sun L., Wang B-R. et al. The characteristics and evolution of pulmonary fibrosis in COVID-19 patients as assessed by AI-assisted chest HRCT. *PLoS ONE*. 2021; 16(3): e0248957. DOI:10.1371/journal.pone.0248957.
27. Franco-Palacios D.J., Allenspach L., Stagner L. et al. A center experience with lung transplantation for COVID-19 ARDS. *Respiratory Medicine Case Reports*. 2022; 36: 101597. DOI: 10.1016/j.rmcr.2022.101597
28. Лесняк В.Н., Ананьева Л.П., Конева О.А. и др. Полуколичественные визуальные методы оценки выраженности интерстициальных поражений легких по данным компьютерной томографии при системной склеродермии. *Пульмонология*. 2017; 27(1): 41–50. DOI:10.18093/0869-0189-2017-27-1-41-50
29. Lesnyak V.N., Anan'eva L.P., Koneva O.A. et al. Semiquantification image methods for assessing severity of scleroderma-associated interstitial lung disease according to computed tomography data. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (1): 41–50. DOI:10.18093/0869-0189-2017-27-1-41-50 [In Russian].
30. Золотницкая В.П., Титова О.Н., Кузубова Н.А. и др. Изменения микроциркуляции в легких у пациентов, перенесших COVID-19. *Пульмонология*. 2021; 31(5): 588–597. DOI:10.18093/0869-2021-31-5-588-597.
31. Zolotnitskaya V.P., Titova O.N., Kuzubova N.A. et al. Changes in pulmonary microcirculation after COVID-19. *Pulmonologiya*. 2021;31(5):588-597. DOI:10.18093/0869-2021-31-5-588-597 [In Russian].

**Н.Д. Кобзева*¹, В.П. Терентьев¹, В.Д. Олейникова²**¹ — ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»
Минздрава России, кафедра внутренних болезней № 1, Ростов-на-Дону² — ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»
Минздрава России, кафедра внутренних болезней № 2, Ростов-на-Дону

ОСОБЕННОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРИФЕРИЧЕСКИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ В ТЕЧЕНИЕ ТРЕХЛЕТНЕГО ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ

N.D. Kobzeva*¹, V.P. Terentev¹, V.D. Oleinikova²¹ — FSBEI HE «Rostov State Medical University» of RMH,
Internal Medicine Department № 1, Rostov-on-Don² — FSBEI HE «Rostov State Medical University» of RMH,
Internal Medicine Department № 2, Rostov-on-Don

Features of Prediction of Heart Failure in Patients with Peripheral Atherosclerosis During a Three-Year Prospective Follow-Up

Резюме

Цель: оценить вероятность развития сердечной недостаточности в течение трехлетнего проспективного наблюдения и разработать способ ее комплексной оценки у лиц с атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов. **Материалы и методы:** В исследование включено 519 пациентов (средний возраст 60,0±8,7 лет) с атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов, из них — 360 (69,4 %) мужчин, 159 (30,6 %) — женщин. Всем пациентам выполнялись стандартные биохимические исследования с определением показателей липидного профиля. Комплекс инструментальных исследований включал выполнение эхокардиографии, ультразвукового исследования почек, брахиоцефальных артерий, при наличии клинических проявлений, вызывающих подозрение на атеросклеротическое поражение сосудистых бассейнов, были проведены коронароангиография, ангиография почечных сосудов, брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей. Срок наблюдения составил — 36 месяцев, первичная конечная точка — новые случаи развития сердечной недостаточности. **Результаты:** Анализ вероятности развития сердечной недостаточности продемонстрировал, что такие факторы, как величина фракции выброса, % ($p=0,04$), значение основания аорты, мм ($p=0,049$), степень атеросклеротического поражения ствола левой коронарной артерии, % ($p=0,013$) и степень тяжести стеноза задней боковой ветви коронарной артерии, % ($p=0,048$) оказывали влияние на риск развития сердечной недостаточности в отдаленном периоде у пациентов с периферическим атеросклерозом. **Заключение:** Проведена оценка вероятности развития сосудистых событий и неблагоприятных исходов в течение трехлетнего проспективного наблюдения. Установлено, что госпитализация по поводу сердечной недостаточности в течение трехлетнего периода имела место у 3,4 % пациентов с атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов и их комбинаций. Отмечено, что такие группы факторов, как «величина фракции выброса % + значение основания аорты, мм» ($p=0,025$), «степень атеросклеротического поражения задней боковой ветви, % + величина фракции выброса, %» ($p=0,046$), оказывали влияние на риск развития сердечной недостаточности в отдаленном периоде у лиц группы обследования. С использованием уравнений логистической регрессии разработаны оригинальные таблицы прогноза, позволяющие получить информацию в отношении вероятности развития сердечной недостаточности, которые могут быть использованы в реальной клинической практике у пациентов с периферическим атеросклерозом.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, периферический атеросклероз, атеросклероз почечных артерий, атеросклероз сонных артерий

*Контакты: Наталия Дмитриевна Кобзева, e-mail: kobzeva.nataliya1@gmail.com

*Contacts: Natalia D. Kobzeva, e-mail: kobzeva.nataliya1@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3390-2452>

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 30.12.2021 г.

Принята к публикации 17.05.2022 г.

Для цитирования: Кобзева Н.Д., Терентьев В.П., Олейникова В.Д. ОСОБЕННОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРИФЕРИЧЕСКИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ В ТЕЧЕНИЕ ТРЕХЛЕТНЕГО ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(5): 380-388. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-5-380-388. EDN: OIJDMB

Abstract

Aim: To assess the likelihood of developing heart failure during a three-year prospective follow-up and develop a method for its comprehensive assessment in individuals with atherosclerotic lesions of various vascular beds. **Materials and methods:** The study included 519 patients with atherosclerotic lesions of various vascular regions, of which 360 (69.4 %) were men, 159 (30.6 %) were women (mean age 60.0±8.7 years). **Results:** Analysis of the likelihood of developing heart failure clearly demonstrated that factors such as the value of the ejection fraction, % ($p = 0.040$), the value of the base of the aorta, mm. ($p = 0.049$), the degree of atherosclerotic lesions of the left coronary artery trunk, % ($p = 0.013$) and the severity of posterior lateral branch stenosis, % ($p = 0.048$) influenced the risk of developing the discussed endpoint in the long-term period in patients with peripheral atherosclerosis. **Conclusions:** The probability of developing vascular events and adverse outcomes during a three-year prospective follow-up was assessed. It was found that hospitalization for heart failure over a three-year period occurred in 3.4 % of patients with atherosclerotic lesions of various vascular beds and their combinations. It is noted that such groups of factors as "the value of the ejection fraction% + the value of the base of the aorta, mm." ($p=0.025$), "the degree of atherosclerotic lesions of the posterior lateral branch, % + the value of the ejection fraction, %" ($p=0.046$), influenced the risk of developing heart failure in the long-term period in the subjects of the survey group. Using logistic regression equations, original prognosis tables have been developed that provide information on the likelihood of developing heart failure, which can be used in real clinical practice in patients with peripheral atherosclerosis.

Key words: heart failure, peripheral atherosclerosis, renal atherosclerosis, carotid atherosclerosis

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 30.12.2021

Accepted for publication on 17.05.2022

For citation: Kobzeva N.D., Terentev V.P., Oleinikova V.D. Features of Prediction of Heart Failure in Patients with Peripheral Atherosclerosis During a Three-Year Prospective Follow-Up. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(5): 380-388. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-5-380-388. EDN: OIJDMB

АГ — артериальная гипертензия, АНК — артерии нижних конечностей, БЦА — брахиоцефальные артерии, ЗБВ — задняя боковая ветвь, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ЛКА — левая коронарная артерия, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография

Введение

Несмотря на непрерывное совершенствование методов диагностики, оптимальную медикаментозную терапию в соответствии с принятыми стандартами, внедрение новых профилактических программ, пациенты с сердечно-сосудистой патологией по-прежнему имеют высокую частоту неблагоприятных отдаленных событий и исходов [1].

Не вызывает сомнения, что атеросклеротическое поражение периферических сосудов связано с повышенным риском развития сердечной недостаточности. Представленная ассоциация, как правило, характеризуется увеличением постнагрузки на левый желудочек (ЛЖ) из-за повышенной жесткости стенок аорты и, как следствие, ухудшением коронарного кровотока, приводящего к артериальной гипертензии, гипертрофии ЛЖ, диастолической дисфункции и развитием сердечной недостаточности [2,3].

Высокие показатели смертности от сердечной недостаточности определяются, несомненно, кардиальными причинами, стремительным прогрессированием основного заболевания. Согласно представленным данным регистра OPTIMIZE-HF, около 30 % лиц со сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ и 29,2 % с ФВ более 40 % подвергаются повторной госпитализации в течение 90 дней после выписки из стационара [4].

Перспективной задачей в отношении заболеваний сердечно-сосудистой системы является формирование персонализированного подхода к пациентам с атеросклерозом любых сосудистых бассейнов.

Несмотря на то, что распространенность периферического атеросклероза высока и пациенты с данной патологией — одна из наиболее сложных для курации групп, на сегодняшний день не существует достоверных шкал, позволяющих качественно оценить долгосрочный прогноз [5].

Проблема лечения пациентов с атеросклеротической патологией периферических артерий, ввиду высокого риска развития неблагоприятных сосудистых событий, требует поиска мультидисциплинарных решений.

Цель исследования

Оценить вероятность развития сердечной недостаточности в течение трехлетнего проспективного наблюдения и разработать способ ее комплексной оценки у лиц с атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов.

Материалы и методы

В проспективное исследование включено 519 пациентов (средний возраст $60,0 \pm 8,7$ лет) с атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов и их комбинаций (380 мужчин и 139 женщин), проходивших лечение в профильных отделениях Государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница» (ГБУ РО «РОКБ»). Протокол исследования одобрен локальным независимым этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Критериям включения являлись наличие у пациентов заболеваний периферических артерий, соот-

ветствующих критериям рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC, ЕОК) и Европейского общества сосудистых хирургов (ЕОСХ) по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий (2017 г.) [6], подписанная пациентом форма информированного согласия. Критериям не включения в исследование были наличие сопутствующей патологии с выраженными нарушениями функции органов и систем, онкологические и психические заболевания, острые инфекционные процессы.

Артериальную гипертензию (АГ) диагностировали согласно Рекомендациям по лечению артериальной гипертензии Рабочей группы по лечению артериальной гипертензии Европейского Общества Гипертензии (European Society of Hypertension, ESH) и Европейского Общества Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) (2013г.) [7]. Диагноз хронической сердечной недостаточности был установлен согласно Клиническим рекомендациям «Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)» Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российского кардиологического общества (2016г.) [8].

Всем пациентам выполнялось стандартное лабораторное исследование с определением показателей липидного профиля. Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) выполнялся по формуле СКД-EPI (2011). Комплекс инструментальных исследований включал выполнение электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографического исследования, ультразвукового исследования почек, брахиоцефальных артерий (БЦА), при наличии клинических проявлений, вызывающих подозрение на атеросклеротическое поражение сосудистых

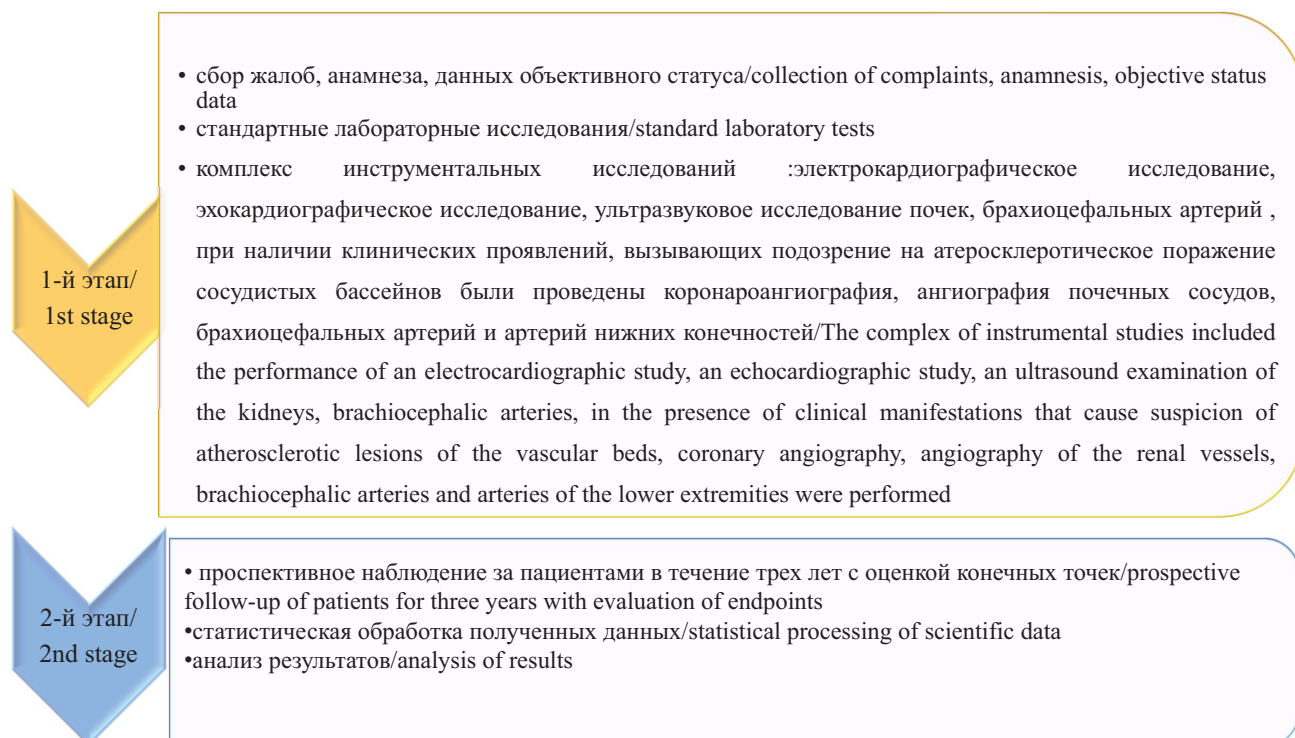


Рисунок 1. Дизайн исследования

Figure 1. Study Design

бассейнов, были проведены коронароангиография, ангиография почечных сосудов, БЦА и артерий нижних конечностей (АНК).

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

АГ наблюдалась у 500 (96,3%) пациентов. Отягощенная наследственность отмечена у 239 (46,0%), курение — у 209 (40,2%) пациентов (Таблица 1).

С учетом результатов ангиографического исследования были сформированы группы пациентов в зависимости от количества и комбинаций пораженных сосудов.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов
Table 1. Clinical characteristics patients

Показатель / Parameter	n (%)
мужчины/женщины / men/women (n, %)	380/139 (73,2/26,8)
курение/ smoking (n, %)	209 (40,2)
отягощенная наследственность/ burdened heredity (n, %)	239 (46,0)
наличие артериальной гипертензии / presence of hypertension (n, %)	500 (96,3)
острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе/ acute cerebrovascular accident in history (n, %)	98 (18,8)
инфаркт миокарда в анамнезе/ myocardial infarction in history (n, %)	205 (39,4)
ампутация нижней конечности в анамнезе/ history of lower limb amputation (n, %)	3 (0,57)
наличие хронической недостаточности мозгового кровообращения/ chronic cerebrovascular insufficiency (n, %)	173 (33,3)
наличие хронической ишемии нижних конечностей/ the presence of chronic ischemia of the lower extremities (n, %)	90 (17,3)
наличие ишемической болезни сердца / history of angina pectoris (n, %)	362 (69,7)
наличие хронической сердечной недостаточности / chronic heart failure (n, %)	333 (64,2)
функциональный класс хронической сердечной недостаточности / functional class of chronic heart failure	
1 ФК/1 FC	135 (40,5)
2 ФК/2 FC	166 (49,8)
3 ФК/3 FC	32 (9,7)
ХСН с низкой ФВ (менее 40%) (n, %)/ CHF with low EF (less than 40%) (n, %)	15 (4,5)
ХСН с промежуточной ФВ (от 40% до 49%) (n, %)/ CHF with intermediate EF (from 40% to 49%) (n, %)	113 (33,9)
ХСН с сохраненной ФВ (50% и более) (n, %)/ CHF with preserved EF (50% or more) (n, %)	205 (61,6)
Скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73м ² / glomerular filtration rate less than 60ml/min/1.73m ²	130 (25,1)
наличие сахарного диабета/ presence of diabetes (n, %)	112 (21,5)

ФК/ФСфункциональный класс хронической сердечной недостаточности/
functional class of chronic heart failure, ХСН/CHF-хроническая сердечная
недостаточность/chronic heart failure, ФВ /EF-фракция выброса/ejection fraction

Атеросклеротическое поражение одного сосудистого бассейна верифицировано у 258 (49,7%) пациентов, двух — у 171 (2,9%) пациентов, трех — у 84 (16,2%), четырех сосудистых бассейнов — у 6 (1,2%) пациентов.

Поражение БЦА диагностировано у 199 (38,3%) пациентов, при этом монопоражение БЦА верифицировано в 4,6% случаев. Атеросклеротическое поражение почечных артерий наблюдалось у 103 (19,8%) пациентов, АНК — у 105 (20,2%) обследованных лиц (таблица 2).

Таблица 2. Особенности атеросклеротического поражения различных сосудистых бассейнов у пациентов
Table 2. Features of atherosclerotic lesions of various vascular beds in patients

Показатель / Parameter	n (%)
поражение одного сосудистого бассейна/ damage to one vascular bed	258 (49,7)
поражение двух сосудистых бассейнов/ damage to two vascular beds	171 (32,9)
поражение трех сосудистых бассейнов/ damage to three vascular beds	84 (16,2)
поражение четырех сосудистых бассейнов/ damage to four vascular beds	6 (1,2)
монопоражение (коронарные артерии) / monolesion (coronary arteries)	225 (43,4)
монопоражение (брахиоцефальные артерии) / monolesion (brachiocephalic arteries)	24 (4,6)
монопоражение (почечные артерии) / monolesion (renal arteries)	3 (0,6)
монопоражение (артерии нижних конечностей) / monolesion (arteries of the lower extremities)	4 (0,8)
коронарные артерии + почечные артерии/ coronary arteries + renal arteries	83 (15,9)
коронарные артерии + брахиоцефальные артерии/ coronary arteries + brachiocephalic arteries	70 (13,4)
коронарные артерии + артерии нижних конечностей/ coronary arteries + arteries of the lower extremities	5 (0,9)
артерии нижних конечностей + брахиоцефальные артерии/ lower extremity arteries + brachiocephalic arteries	12 (2,3)
брахиоцефальные артерии + почечные артерии/ brachiocephalic arteries + renal arteries	2 (0,4)
коронарные артерии + брахиоцефальные артерии + артерии нижних конечностей/ coronary arteries + brachiocephalic arteries + lower extremity arteries	76 (14,8)
брахиоцефальные артерии + артерии нижних конечностей + почечные артерии/ brachiocephalic arteries + lower extremity arteries + renal arteries	2 (0,4)
коронарные артерии + брахиоцефальные артерии + почечные артерии/ coronary arteries + brachiocephalic arteries + renal arteries	7 (1,3)
коронарные артерии + брахиоцефальные артерии + артерии нижних конечностей + почечные артерии/ coronary arteries + brachiocephalic arteries + lower extremity arteries + renal arteries	6 (1,2)

В ходе второго этапа работы проведено проспективное наблюдение в течение трех лет. Контакт с пациентами или их родственниками осуществлялся методом телефонного опроса.

Был проведен анализ следующих событий и исходов в течение установленного срока: развитие транзиторной ишемической атаки, инсульта (инсульт нефатальный/инсульт фатальный), инфаркта миокарда (ИМ) (ИМ нефатальный/ИМ фатальный), развитие сердечной недостаточности (СН) (СН нефатальная/СН фатальная), хроническая болезнь почек (ХБП) (ХБП нефатальная/ХБП фатальная), госпитализация по сердечно-сосудистым причинам ампутация нижней конечности.

Статистический анализ данных выполнялся при помощи набора прикладных статистических программ Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft Corp., США) и «STATISTICA 10.0» (StatSoft Inc., США). С целью оценки типа распределения данных применяли анализ Колмогорова — Смирнова, при значениях $p > 0,05$ распределение считали не отличающимся от нормального. Данные представлялись в виде $M \pm SD$ (M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение) при

нормальном распределении, и в виде $Me [Q1; Q3]$ (Me — медиана, $Q1$ и $Q3$ — первый и третий квартили) при ненормальном распределении. При нормальном распределении выборки использовали критерий Стьюдента, а при отклонении от нормального — критерии Манна-Уитни и χ^2 или тест Левена с определением F . Также применялся логистический регрессионный анализ с расчетом относительных рисков (OR) и определением χ^2 , связь считалась статистически значимой при значении $p < 0,05$.

Результаты

У 126 (24,2%) пациентов было зафиксировано развитие сосудистых событий и неблагоприятных исходов, при этом, госпитализация по поводу новых случаев сердечной недостаточности, верифицирована у 14 (3,4%) лиц.

В ходе анализа вероятности развития сердечной недостаточности такие факторы, как величина ФВ, % ($p=0,04$), значение основания аорты, мм ($p=0,049$), степень атеросклеротического поражения ствола левой коронарной артерии (ЛКА), % ($p=0,013$) и степень

Таблица 3. Вероятность развития сердечной недостаточности у группы обследованных пациентов
Table 3. Probability of developing heart failure

*Показатель / Parameter	B0	Estimate	OR (ratio)	χ^2	p
фракция выброса/ ejection fraction, %	0,21	-0,006	0,03	4,21	0,040
основание аорты, мм/ base of the aorta, mm	-8,35	0,13	593	3,97	0,049
поражение ствола левой коронарной артерии/ lesion of the trunk of the left coronary artery, %	0,63	-0,19	0,0001	6,17	0,013
поражение задней боковой ветви/ damage to the posterior lateral branch, %	-13,2	0,11	1163	3,88	0,048

Estimate — оценивание, OR (ratio) — отношение шансов
* $p < 0,05$

Таблица 4. Номограмма оценки риска развития сердечной недостаточности в течение трех лет в зависимости от факторов риска
Table 4. Nomogram for assessing the risk of developing heart failure within three years, depending on risk factors

фракция выброса/ ejection fraction, %	20	30	40	50	60	70
риск развития сердечной недостаточности/ risk of developing heart failure, %	24	17	10	7	3	1
основание аорты, мм/ base of the aorta, mm	25	30	35	40	50	55
риск развития сердечной недостаточности/ risk of developing heart failure, %	1	3	5	7	17	26
поражение ствола левой коронарной артерии/ lesion of the trunk of the left coronary artery, %	10	20	30	40	50	60
риск развития сердечной недостаточности/ risk of developing heart failure, %	1	4	8	10	25	40
поражение задней боковой ветви/ damage to the posterior lateral branch, %	50	60	70	80	90	100
риск развития сердечной недостаточности/ risk of developing heart failure, %	1	2	3	4	9	20

тяжести стеноза задней боковой ветви (ЗБВ) коронарной артерии, % ($p=0,048$) оказывали влияние на риск развития обсуждаемой конечной точки у пациентов с периферическим атеросклерозом (таблица 3).

С использованием полученных данных была составлена номограмма оценки вероятности развития сердечной недостаточности в зависимости от факторов риска. Так, при значении ФВ 40 %, риск развития сердечной недостаточности в течение трех лет составил 10 %, при величине ФВ 50 % — риск равен 7 %. В случае стенозирования ствола ЛКА 40 %, риск развития сердечной недостаточности в течение трех лет составил 10 %, если у пациента верифицирован стеноз ЛКА 60 % — риск равен 40 % (таблица 4).

С помощью двухфакторного логистического регрессионного анализа была определена комбинация признаков, оказывающих патологическое влияние на отдаленный прогноз, а именно, «ФВ, % + основание аорты, мм» ($p=0,025$), «ЗБВ, % + ФВ, %» ($p=0,046$) (таблица 5, рисунок 2).

Составленные на основе уравнений логистической регрессии номограммы продемонстрировали, что при

условии наличия у пациента основания аорты, равно-го, например, 30 мм и значении ФВ 60 %, риск развития сердечной недостаточности в течение трех лет составит 13 %; в случае величины ФВ 40 % с учетом того же значения основания аорты, риск равен 28 % (таблица 6).

При верификации у пациента ФВ 50 % и наличии атеросклеротической бляшки в области ЗБВ, равной 60 %, риск развития сердечной недостаточности в течение трех лет составит 24 %, в то время как при окклюзии сосуда — 41 %. В условиях 50 % стенозирования ЗБВ и величины ФВ 40 % вероятность развития сердечной недостаточности равна 20 % (таблица 7).

Обсуждение

В случае атеросклеротического поражения определенного сосудистого бассейна под угрозой находится не только представленная область кровоснабжения. Атеросклероз довольно часто генерализуется, и в случае верификации у пациента монофокального поражения, риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий тем не менее остается высоким.

Таблица 5. Вероятность развития сердечной недостаточности в зависимости от комбинации факторов
Table 5. The likelihood of developing heart failure, depending on a combination of factors

*Показатель / Parameter	B0	Estimate	OR (ratio)	χ^2	p
фракция выброса, % + основание аорты, мм/ ejection fraction, % + aortic base, mm	-4,15	-0,07 / 0,11	0,04 / 234	7,4	0,025
поражение задней боковой ветви, % + фракция выброса, %/ damage to the posterior lateral branch, % + ejection fraction, %	-9,24	-0,09 / 0,12	0,05 / 1732	4,9	0,046

Estimate -оценивание, OR (ratio)-отношение
* $p < 0,05$

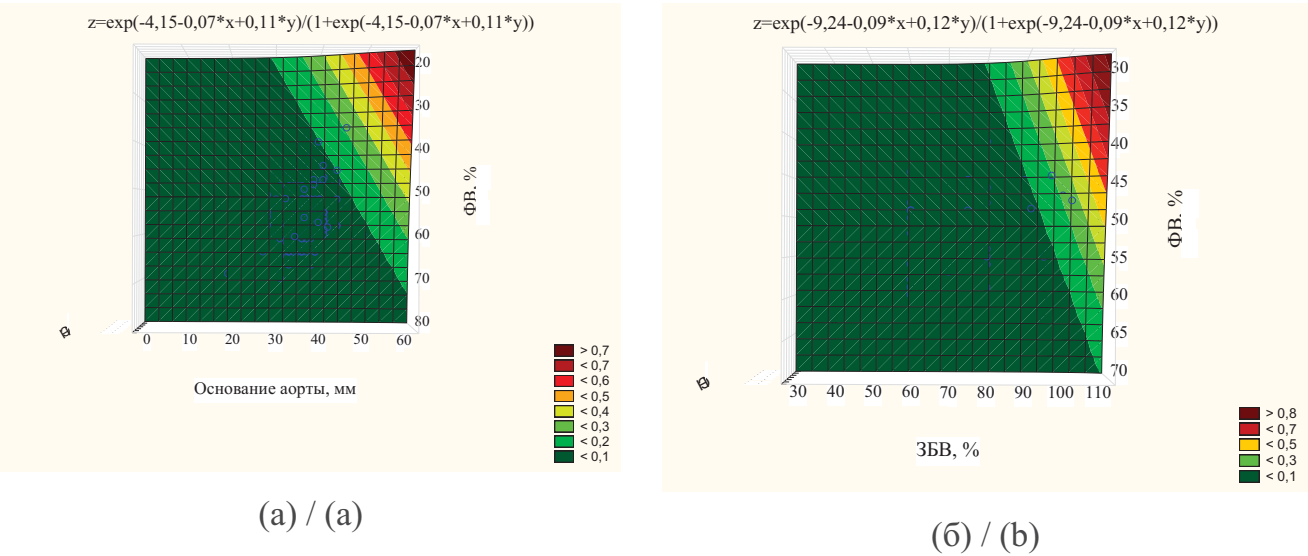


Рисунок 2. Оценка риска развития сердечной недостаточности в зависимости от величины фракции выброса и основания аорты (а), величины фракции выброса и выраженности поражения задней боковой ветви (б)
Примечание: ЗБВ — задняя боковая ветвь, ФВ — фракция выброса
Figure 2. Assessment of the risk of developing heart failure depending on the size of the ejection fraction and the base of the aorta (a), the magnitude of the ejection fraction and the severity of the lesion of the posterior juic branch (b)
Note: PBV — posterior lateral branch, EF — ejection fraction

Таблица 6. Номограмма оценки риска развития сердечной недостаточности в зависимости от величины фракции выброса и основания аорты
Table 6. Nomogram for assessing the risk of developing heart failure depending on the size of the ejection fraction and the base of the aorta

		Фракция Выброса, % / Ejection Fraction, %					
		20	30	40	50	60	70
основание аорты, мм/ aortic base, mm	5	9	8	7	5	4	3
	10	20	10	8	6	5	4
	20	45	29	16	10	8	6
	30	56	40	28	17	13	7
	40	68	52	39	24	17	8
	50	82	76	54	32	20	9

Таблица 7. Номограмма оценки риска развития сердечной недостаточности в зависимости от величины фракции выброса и выраженности поражения задней боковой ветви коронарной артерии
Table 7. Nomogram for assessing the risk of developing heart failure depending on the value of the ejection fraction and the severity of the lesion of the posterior lateral branch of the

		Фракция Выброса, % / Ejection Fraction, %					
		20	30	40	50	60	70
поражение задней боковой ветви/ damage to the posterior lateral branch, %	30	8	7	6	5	4	2
	40	25	20	17	14	10	8
	50	44	33	20	18	16	13
	60	57	48	29	24	20	17
	80	69	51	34	28	24	20
	100	85	68	50	41	33	22

Согласно данным обзора 17 исследований с включением более 10000 пациентов с бессимптомным стенозом сонной артерии (>50 %), около 60 % смертей были напрямую связаны с имеющейся кардиальной патологией [9]. У пациентов с заболеванием периферических артерий в течение первого года наблюдения зафиксированы следующие сердечно-сосудистые события: 1,8 % — смерть вследствие сердечно-сосудистых причин, 1,4 % — не сердечно-сосудистая смерть, 1,9 % — острый инфаркт миокарда, 1 % — госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, 0,9 % — ишемический инсульт, 1,3 % — острая ишемия конечности, 1,2 % — ампутация [10].

Во многих работах наглядно продемонстрировано, что у лиц с наличием периферического атеросклероза, даже при условии коррекции факторов риска, сохраняется высокий риск фатальных и нефатальных сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт, СН) [11].

Согласно анализу литературных данных, на протяжении последних десятилетий активно создаются и модифицируются уже имеющиеся модели прогнозирова-

ния сердечной недостаточности, при этом большинство из них созданы и валидизированы для пациентов с низкой ФВ и направлены на оценку однолетней выживаемости. Наиболее известные существующие шкалы — SHFMHFSS, MAGGIC, MECKI, 3C-HF, MUSIC. Так, модель сердечной недостаточности SHFM является самой популярной для оценки продолжительности жизни пациентов с ХСН на амбулаторном этапе. Она была создана на основании исследования PRAISE1 и апробирована на жителях США и Италии [12].

Шкала риска MAGGIC может применяться к пациентам со сниженной или сохраненной фракцией выброса. Единственным биомаркером, учитываемым шкалой, является сывороточный креатинин, что, с одной стороны, делает ее легко доступной для широкого применения, а с другой — снижает ее информативность [13].

Вместе с тем ни одна из представленных не направлена на оценку риска развития сердечной недостаточности в течение трех лет у пациентов с периферическим атеросклерозом.

Известно, что выживаемость пациентов с впервые возникшей сердечной недостаточностью, потребовавшей госпитализации, составляет около 40 % в течение первого года [14]. По данным проведенного метаанализа 60 исследований в период с 1950 по 2016 гг., включившего 1,5 миллиона пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной ФВ в «стабильной» фазе заболевания, суммарная однолетняя выживаемость составляет 86,5 % [15].

Несомненными установленными факторами риска, определяющими прогноз пациентов в отношении характера и тяжести течения сердечной недостаточности, являются ФВ левого желудочка, функциональный класс ХСН (NYHA) и адекватная стратегия лечения [16]. При этом, одним из основных показателей тяжести патологического процесса у лиц с сердечной недостаточностью является величина ФВ ЛЖ. Между тем, сердечная недостаточность может сформироваться и в условиях сохраненной ФВ ЛЖ [17].

Согласно анализу литературы, более половины от общей численности пациентов, страдающих ХСН, составляют лица с сохраненной ФВ ЛЖ, и их общая численность продолжает стремительно расти [18]. Результаты Рочестерского эпидемиологического исследования (Rochester Epidemiology Project) наглядно продемонстрировали, что более чем у 40 % пациентов с сердечной недостаточностью диагностируется ФВ ЛЖ >50 % [19]. По данным исследования ЭПОХА-ХСН, сохраненная или промежуточная ФВ ЛЖ в пределах 40–60 % была диагностирована более чем у 50 % пациентов [20]. Анализ данных канадского исследования продемонстрировал, что более 40 % обследованных лиц составляли больные с сохраненной ФВ. А комплекс таких конечных точек, как общая смертность + повторные госпитализации в группах со сниженной и сохраненной ФВ не имел статистических различий, при этом показатель смертности в течение первого года у пациентов с сохраненной ФВ составлял 29 % [21]. Установлено, что у пациентов со сниженной ФВ более благоприятный прогноз наблюдался при ФВ >35–40 % [22].

По результатам нашей работы у 4,5 % пациентов была зарегистрирована ФВ менее 40 %, промежуточная ФВ — у 33,9 %, сохраненная ФВ наблюдалась у 61,6 % пациентов. Следует отметить, что значение ФВ оказывало влияние на отдаленный прогноз пациентов, что согласуется с данными литературы. При этом, в ходе нашего исследования, были представлены комбинации факторов, оказывающие влияние на отдаленный прогноз представленной группы пациентов.

Заключение

Таким образом, в ходе проспективного исследования было установлено, что госпитализация по поводу сердечной недостаточности имела место у 14 (3,4 %) пациентов с атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов и их комбинаций.

Отмечено, что такие факторы, как величина ФВ, значение основания аорты, величина атеросклероти-

ческого поражения ствола левой коронарной артерии и степень тяжести стеноза задней боковой ветви оказывали влияние на риск развития сердечной недостаточности в отдаленном периоде у пациентов с периферическим атеросклерозом.

Выявлено, что на риск развития сердечной недостаточности влияли такие группы факторов, как величина ФВ + значение основания аорты, степень тяжести атеросклеротического поражения ЗБВ + величина ФВ.

С использованием уравнений логистической регрессии разработаны оригинальные таблицы прогноза, позволяющие получить информацию в отношении вероятности развития сердечной недостаточности, которые могут быть использованы в реальной клинической практике у лиц с периферическим атеросклерозом.

Вклад авторов:

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

Кобзева Н.Д. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3390-2452>): сбор статистических данных, написание основного текста статьи и последующее ее редактирование, проведение статистических расчетов, обзор литературы

Терентьев В.П. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3607-5832>): сбор статистических данных, написание основного текста статьи и последующее ее редактирование, проведение статистических расчетов, обзор литературы

Олейникова В.Д. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1304-6046>): сбор статистических данных, написание основного текста статьи и последующее ее редактирование, проведение статистических расчетов, обзор литературы

Author Contribution

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

Kobzeva N.D. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3390-2452>): collection of statistical data, writing the main text of the article and its subsequent editing, conducting statistical calculations, reviewing the literature

Terentyev V.P. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3607-5832>): collection of statistical data, writing the main text of the article and its subsequent editing, conducting statistical calculations, reviewing the literature

Oleinikova V.D. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1304-6046>): collection of statistical data, writing the main text of the article and its subsequent editing, conducting statistical calculations, reviewing the literature

Список литературы / References:

1. Барбараш, О.Л., Семенов В.Ю., Самородская И.В. Коморбидная патология у пациентов ишемической болезнью при коронарном шунтировании: опыт двух кардиохирургических центров. Российский кардиологический журнал. 2017; 3(143):6-13. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-3-6-13
Barbarash, O.L., Semenov V.YU., Samorodskaya I.V. Comorbid pathology in patients with coronary artery bypass grafting: experience of two cardiac surgery centers. Russian Journal of Cardiology. 2017; 3(143):6-13. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-3-6-13 [in Russian]

2. Ageev, F.T. Овчинников А.Г. Сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка: существует ли клиническая необходимость выделения ее в отдельную подгруппу? Кардиология. 2018.; 58(12 S):4-10. DOI: 10.18087/cardio.2609
Ageev, F.T. Ovchinnikov A.G. Heart failure with an intermediate left ventricular ejection fraction: is there a clinical need to separate it into a separate subgroup? Cardiology. 2018.; 58(12S):4-10 10. DOI: 10.18087/cardio.2609[in Russian]
3. Бойцов, С.А., Демкина А.Е., Ощепкова Е.В. и др. Достижения и проблемы практической кардиологии в России на современном этапе. Кардиология. 2019; 59(3): 53-59. DOI: 10.18087/cardio.2019.3.10242
Boytsov, S.A., Demkina A.E., Oshchepkova E.V. Achievements and problems of practical cardiology in Russia at the present stage. Cardiology. 2019; 59(3): 53-59. DOI: 10.18087/cardio.2019.3.10242 [in Russian]
4. Гаврюшина, С.В., Агеев Ф.Т. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: эпидемиология, «портрет» пациента, клиника, диагностика. Кардиология. 2018; 58 (S4): 55-64. DOI: 10.18087/cardio.2467
Gavryushina, S.V., Ageev F.T. Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: epidemiology, "portrait" of the patient, clinic, diagnosis. Cardiology. 2018; 58 (S4): 55-64. DOI: 10.18087/cardio.2467 [in Russian]
5. Kobzeva ND, Terentev VP., Zolotuhina I. Ways to optimize the prediction of vascular events in patients with acute coronary syndrome and atherosclerotic lesions of the renal arteries. IOP Conference Series Materials Science and Engineering. 2019; 680(1): 012046. 333-340. DOI: 10.1088/1757-899X/680/1/012046
6. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J. 2018; 39(9): 763-816. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx095
7. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013; 34(28): 2159-219. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs151
8. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2017; 18(1): 3–40. doi: DOI: 10.18087/cardio.2475
Mareev V.Ju., Fomin I.V., Ageev F.T., et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). Journal of Heart Failure. 2017; 18(1): 3–40. doi: DOI: 10.18087/cardio.2475 [in Russian]
9. Alagoz AN, Acar BA, Acar T, et al. Relationship Between Carotid Stenosis and Infarct Volume in Ischemic Stroke Patients. Med Sci Monit. 2016;16(22):4954-4959. DOI:10.12659/msm.898112.
10. Knappich C, Kuehn A, Haller B, et al. Associations of Perioperative Variables With the 30-Day Risk of Stroke or Death in Carotid Endarterectomy for Symptomatic Carotid Stenosis. Stroke. 2019. 50(12): 439-3448. DOI:10.1161/STROKEAHA.119.026320.
11. Кобзева Н.Д. Особенности влияния атеросклеротического поражения различных сосудистых бассейнов на риск развития фатальных и нефатальных событий в отдаленном периоде. Терапия. 2021; 8: 70–75. doi: DOI: 10.18565/therapy.2021.8.70-75
Kobzeva N.D. Features of the influence of atherosclerotic lesions of various vascular basins on the risk of fatal and non-fatal events in the long-term period. Terapiya. 2021; 8: 70–75. doi: DOI: 10.18565/therapy.2021.8.70-75[in Russian]
12. Ameri P., Schiattarella G., Crotti L., et al. Novel Basic Science Insights to Improve the Management of Heart Failure: Review of the WorkingGroup on Cellular and Molecular Biology of the Heart of the Italian Society of Cardiology. International journal of molecular sciences. 2020. 1192:1 — 17. DOI: 10.3390/ijms21041192.
13. van Bilsen M, Patel HC, Bauersachs J, et al. The autonomic nervous system as a therapeutic target in heart failure: a scientific position statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2017;19(11):1361-1378. DOI: 10.1002/ehf.921
14. Redfield MM. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2016. 375(19): 1868-1877. DOI: 10.1056/NEJMc1511175
15. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. Nat Rev Cardiol. 2017; 591-602. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.65
16. Hubsch G, Hanthazi A, Acheampong A et al. Preclinical Rat Model of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction With Multiple Comorbidities. Front Cardiovasc Med. 2022; 8: 809885.1-15. DOI: 10.3389/fcvm.2021.809885
17. Alherbish A, Becher H, Alemayehu W, et al. Impact of contrast echocardiography on accurate discrimination of specific degree of left ventricular systolic dysfunction and comparison with cardiac magnetic resonance imaging. Echocardiography. 2018; 35(11): 1746-1754. DOI: 10.1111/echo.14152
18. Nagueh S, Smiseth O, Appleton C, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2016; 277-314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011
19. Morris DA, Ma XX, Belyavskiy E, et al. Left ventricular longitudinal systolic function analysed by 2D speckle-tracking echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. Open Heart. 2017; 1-12 DOI: 10.1136/openhrt-2017-000630
20. M, Patrono C, Collet J-P, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2016;37(3).267-315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320
21. Becker MAJ, Cornel JH, van de Ven PM, et al. The Prognostic Value of Late Gadolinium-Enhanced Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy: A Review and Meta-Analysis. JACC Cardiovasc Imaging. 2018;11(9):1274-1284. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.03.006
22. Zhao Y, Evans MA, Allison MA, et al. Multisite atherosclerosis in subjects with metabolic syndrome and diabetes and relation to cardiovascular events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Atherosclerosis. 2019; 282: 202-209. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.005

**В.А. Сергеева*, С.Н. Толстов, Е.Д. Сычкова**ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России,
Саратов, Россия

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ БЕССИМПТОМНОЙ МИКСОМЫ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ

V.A. Sergeeva*, S.N. Tolstov, E.D. Sychkova

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

Clinical Observation of Asymptomatic Left Atrial Myxoma

Резюме

Миксомы являются наиболее распространенным типом первичных доброкачественных опухолей сердца у взрослых, частота которых в популяции по данным аутопсий составляет около 0,2%. Миксомы развиваются из мультипотентной мезенхимы и обычно представляют собой недифференцированное предсердное образование, имеющее ножку и прикрепленное к овальной ямке на левой стороне межпредсердной перегородки. Частое бессимптомное течение заболевания затрудняет своевременную диагностику и лечение. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует случайное выявление миксомы левого предсердия у пациентки 68 лет с последующим успешным оперативным вмешательством.

Ключевые слова: миксома сердца, диагностика, клиническое наблюдение, бессимптомное течение

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 27.04.2022 г.

Принята к публикации 08.06.2022 г.

Для цитирования: Сергеева В.А., Толстов С.Н., Сычкова Е.Д. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ БЕССИМПТОМНОЙ МИКСОМЫ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(5): 389-393. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-5-389-393. EDN: VVORKA

Abstract

Myxomas are the most common type of primary benign cardiac tumor in adults, with an incidence of about 0.2% in the population at autopsy. Myxomas develop from multipotent mesenchyme and are usually an undifferentiated, pedunculated atrial mass attached to a fossa ovale on the left side of the atrial septum. Frequent asymptomatic course of the disease complicates timely diagnosis and treatment. The presented clinical observation demonstrates the accidental detection of left atrial myxoma in a 68-year-old patient with subsequent successful surgical intervention.

Key words: cardiac myxoma, diagnosis, clinical observation, asymptomatic course

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 27.04.2022

Accepted for publication on 08.06.2022

For citation: Sergeeva V.A., Tolstov S.N., Sychkova E.D. Clinical Observation of Asymptomatic Left Atrial Myxoma. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(5): 389-393. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-5-389-393. EDN: VVORKA

АД — артериальное давление, КТ — компьютерная томография, ЛП — левое предсердие, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЭХО-КГ — эхокардиография

*Контакты: Виктория Алексеевна Сергеева, e-mail: viktoriasergeeva@mail.ru

*Contacts: Victoria A. Sergeeva, e-mail: viktoriasergeeva@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8737-4264>

Введение

Прижизненная диагностика объемных образований сердца до середины XX века практически не проводилась ввиду отсутствия необходимого арсенала инструментальных методов обследования. С появлением в 1951 году ангиокардиографии возможности выявления опухолей сердца у пациентов заметно возросли. Однако, хирургическое лечение объемных внутрисердечных образований претерпевало стабильное фиаско [1]. Революционный поворот произошел с открытием аппарата искусственного кровообращения и успешным проведением в 1954 году шведским кардиохирургом Clarence Crafoord операции по удалению миксомы сердца [2]. Новая веха диагностики опухолей сердца началась в 1959 году с внедрения в клиническую практику эхокардиографии [3]. Этот метод до сих пор является базовым в диагностике любой патологии сердца. Исчерпывающую информацию о размерах, положении и предположительном характере внутрисердечного объемного образования можно получить при компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастированием.

Миксомы являются наиболее распространенными первичными доброкачественными опухолями сердца, доля которых составляет до 80 % среди всех диагностированных внутрисердечных новообразований [4]. Наиболее часто миксомы обнаруживаются в левом предсердии (ЛП) (до 75 %), примерно в 2-3 раза чаще среди женщин, в возрастной группе от 30 до 60 лет [5]. В большинстве случаев заболевание выявляется при случайном обследовании, однако, без своевременного лечения возможны нарушение внутрисердечной гемодинамики с развитием прогрессирующей сердечной недостаточности, эмболические осложнения, которые могут привести к инвалидизации и смерти пациента.

Этиология заболевания до конца не прояснена. Предполагается, что провоцирующая роль принадлежит вирусу простого герпеса I типа, который может вызывать хроническое воспаление эндокарда и неопластическую трансформацию, так как у 70 % пациентов с миксомой выявляют антигены и ДНК вируса простого герпеса I типа [6]. Также миксомы сердца обнаруживаются у пациентов с мутацией в гене PRKAR1A, расположенном на длинном плече 17 хромосомы (17q23-q24) в составе редкого наследственного неопластического синдрома с аутосомно-доминантным вариантом наследования, так называемого комплекса Carney [7]. Клинические проявления этой генетической патологии также включают пигментные невусы и миксомы кожи, активные опухоли эндокринной системы (узловая гиперплазия коры надпочечников, фиброаденома молочной железы, опухоли яичка, опухоли гипофиза с гигантизмом или акромегалией) и оболочек нервных стволов. Около 10 % всех миксом сердца являются проявлением Carney-комплекса, рассматриваются как основные клинические критерии заболевания и встречаются в 30 — 40 % случаев этой патологии. Однако, для установления диагноза Carney-комплекса необходимо наличие двух и более

основных клинических критериев или одного основного и одного дополнительного (наследственного) фактора [7].

Размеры, форма и масса миксомы могут варьировать в широком пределе. В разных клинических наблюдениях приводят размеры от нескольких миллиметров до 16 сантиметров в диаметре и массу от 2 до 250 грамм [5]. Всемирная организация здравоохранения определяет миксому сердца как новообразование, состоящее из звездчатых или пухлых, цитологически мягких мезенхимальных клеток, расположенных в миксоидной строме. Клетки сердечной миксомы часто образуют кольца, гнезда и линейные синцитии, которые исходят из сосудистых структур. Нередко обнаруживаются фиброз, кальцификация и организованный тромбоз, но митозы практически не встречаются. Обычно миксомы имеют ножку и прикрепляются к овальной ямке на левой стороне межпредсердной перегородки [8].

Вне зависимости от наличия или отсутствия клинических проявлений миксомы сердца единственным методом лечения рассматривается хирургическое удаление опухоли. Оперативное вмешательство должно производиться опытным кардиохирургом, так как неполное удаление новообразования может привести к рецидиву миксомы [5]. После оперативного лечения рекомендовано периодическое выполнение эхокардиографии для контроля состояния пациента. По литературным данным рецидив спорадической миксомы развивается примерно у 3 % опухолей [5]. Это может произойти через несколько месяцев после первой операции или даже спустя годы. Ricardo Oliveira с соавт. [9] представили исследование, в котором проводили динамическое наблюдение за 19 пациентами, прооперированными по поводу миксомы сердца, в среднем за период $5,2 \pm 3,7$ года было выявлено 2 рецидива (частота рецидивов составила 10,5 %).

Представляем собственный клинический опыт наблюдения пациентки с бессимптомным течением миксомы сердца, у которой новообразование было выявлено при выполнении компьютерной томографии органов грудной полости при обследовании на COVID-19.

Клиническое наблюдение

В июне 2021 года пациентка М., 68 лет, жительница Саратовской области (г. Ершов) отметила недомогание, слабость, повышение температуры, боль в горле, сердцебиение. Обратилась к участковому терапевту в поликлинику по месту жительства с целью исключения заражения новой коронавирусной инфекцией. Для диагностики SARS-CoV-2 взяты мазки со слизистой оболочки полости носа и ротоглотки. Положительный результат ПЦР подтвердил наличие COVID-19. Проводилось амбулаторное лечение. Для исключения поражения легких пациентке была проведена КТ органов грудной полости. Инфильтрации легочной паренхимы выявлено не было, однако, обращено внимание на изменение размеров средостения, которое

было расширено за счет дилатации камер сердца, преимущественно ЛП до 5 см со снижением плотности рентгеновского излучения и мелкими линейными высокоплотными включениями. Рекомендовано дообследование в условиях Областного кардиохирургического центра после излечения инфекции COVID-19 в плановом порядке. У пациентки не отмечалось ярких клинических проявлений со стороны сердечно-сосудистой системы. Около двух лет отмечает повышение артериального давления (АД) до 150 и 100 мм рт. ст. максимально, получает антигипертензивную терапию (индапамид + бисопролол) в постоянном режиме, терапии привержена. АД на фоне терапии 120 и 80 мм рт. ст. Также принимает в постоянном режиме препарат ацетилсалициловой кислоты (АСК) и аторвастатин. После перенесенной новой коронавирусной инфекции беспокоила одышка при умеренной физической нагрузке, астения. С целью дальнейшего обследования госпитализирована в Областной кардиохирургический центр в августе 2021 года. На момент поступления жалобы практически отсутствовали. Из анамнеза жизни: росла и развивалась соответственно возрасту. Сопутствующие заболевания: хронический необструктивный бронхит, хронический эрозивный гастрит (на *Helicobacter pylori* не обследована), варикозная болезнь вен нижних конечностей. Перенесенные операции — холецистэктомия в 2005 году, эпид- и аллергоанамнез без особенностей, вредные привычки отрицает. При госпитализации ПЦР тесты на SARS-CoV-2 отрицательные.

Физикальный осмотр

Состояние удовлетворительное. Положение активное. Сознание ясное. Рост 165 см., вес 85 кг. Индекс массы тела $31,22 \text{ кг/м}^2$ — ожирение 1 степени. Органы дыхания: частота дыхательных движений 18 в минуту, по всем легочным полям выслушивается везикулярное дыхание. Побочные дыхательные шумы отсутствуют.

Органы кровообращения: верхушечный толчок пальпируется в 5 межреберье по среднеключичной линии. Перкуторные границы относительной сердечной тупости расширены по верхней границе до 2 ребра (увеличение ЛП). При аускультации тоны сердца глухие, ритмичные. Частота сердечных сокращений совпадает с пульсом и составляет 67 ударов в минуту. АД на обеих плечевых артериях 110 и 70 мм рт.ст.

Результаты лабораторно-инструментального обследования

По данным лабораторного обследования значимых отклонений не выявлено. Острофазовые показатели в норме. На фоне постоянного приема 20 мг аторвастатина в сутки общий холестерин составил 3,2 ммоль/л, холестерин липопротеидов низкой плотности 1,6 ммоль/л.

Результат электрокардиографии представлен на **рис. 1**. Заключение: PQ 0,2 с, QRS 0,08 с, QT 0,4 с. Синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 92 в минуту. Вертикальная электрическая ось сердца. Замедление атриовентрикулярного проведения. Увеличение предсердий. Гипертрофия левого желудочка.

В ходе стационарного обследования выполнена трансторакальная эхокардиография (ЭХО-КГ), по результатам которой отмечено увеличение размера ЛП (КСР 57 мм; норма 27 — 38 мм). Объемное образование в ЛП, больших размеров (59 x 48 x 30 мм), практически заполняющее всю его полость. Структура образования однородная, гипоехогенная, с единичными кальцинациями, с четкими, ровными контурами, слабо подвижное с током крови, но без признаков внутрисердечной обструкции митрального отверстия. Предположительно, образование крепится к межпредсердной перегородке на широкой ножке. Значимых нарушений функции клапанов сердца не выявлено. Размеры полости и сократимость левого желудочка в пределах нормы.

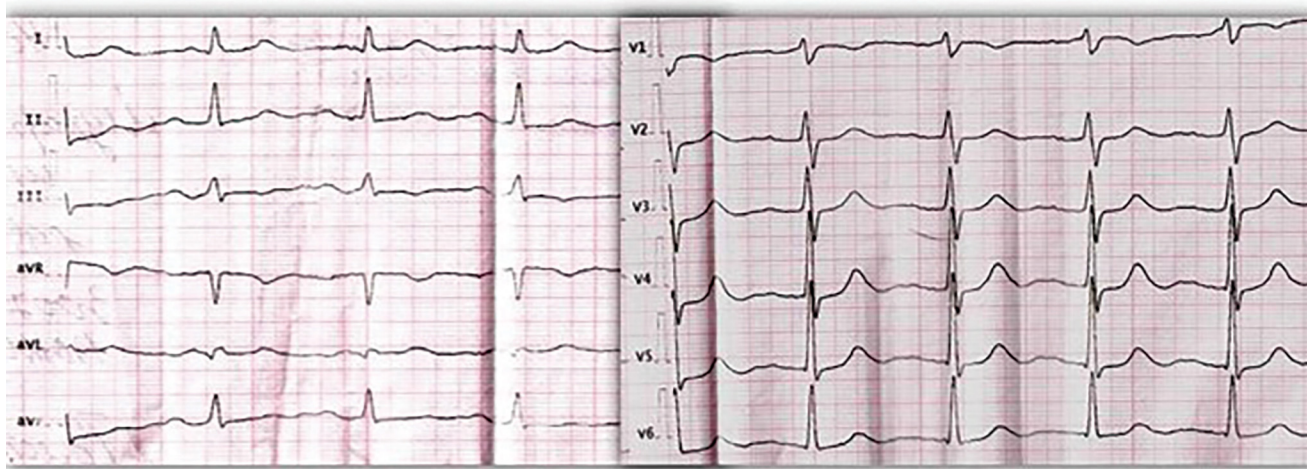


Рисунок 1. ЭКГ пациентки М., 68 лет

Figure 1. ECG of patient M., 68 y.o.

Индекс массы миокарда левого желудочка 81 г/м^2 (норма $44 - 88 \text{ г/м}^2$). Нижняя полая вена нормальных размеров и нормально реагирует на фазы дыхания. Выпота в полости перикарда нет.

Для уточнения степени атеросклеротического поражения сосудистого русла и исключения тромботического поражения глубоких вен нижних конечностей выполнены коронароангиография, дуплексные исследования брахиоцефальных артерий и сосудов нижних конечностей. Показаний к реваскуляризации коронарных артерий не выявлено. В брахиоцефальных артериях выявлены начальные признаки атеросклероза. Отмечено варикозное расширение поверхностных вен нижних конечностей. Глубокие вены проходимы. Признаков клапанной недостаточности и тромбозов глубоких вен нижних конечностей не выявлено. Незначительные атеросклеротические изменения артерий нижних конечностей. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости отмечены стеатогепатоз и неоднородность контуров поджелудочной железы.

С целью визуализации объемного образования в ЛП проведена КТ с внутривенным болюсным контрастированием (ультравист) (рис. 2). По данным КТ в ЛП визуализируется дефект контрастирования, обусловленный мягкотканым объемным образованием с неровными бугристыми контурами, неоднородной структуры (за счет включений мелких кальцинатов). Размер образования до $60 \times 55 \times 61 \text{ мм}$ (медио-латеральный, сагиттальный, вертикальный), объем — 117 мл , занимает практически всю полость ЛП. Описанное образование широко прилежит к средней трети межпредсердной перегородки, распространяется в устье правой верхней легочной вены без значимого стеноза просвета, не накапливает контрастное вещество. Объем ЛП с учетом ушка — 225 мл . Заключение: миксома ЛП.



Рисунок 2. Компьютерная томография сердца с контрастированием пациентки М., 68 лет

Figure 2. Cardiac computed tomography with contrast of patient M., 68 y.o.

Лечение

3 сентября 2021 года пациентке в плановом порядке проведено оперативное лечение: удаление образования ЛП, пластика дефекта межпредсердной перегородки заплатой из ксеноперикарда в условиях искусственного кровообращения и фармакохолодовой кардиopleгии. Удаленное образование — миксома (гистологических признаков малигнизации не выявлено) представлено на рис. 3. В раннем послеоперационном периоде у пациентки отмечалось нарушение ритма — пароксизм фибрилляции предсердий с частотой $65 - 170$ ударов в минуту. Проведена успешная

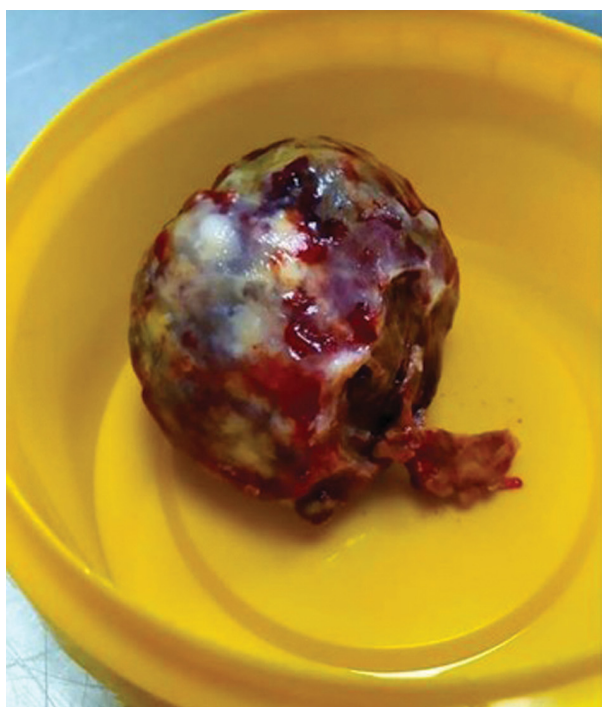


Рисунок 3.

Удаленное в ходе оперативного вмешательства внутрисердечное образование — миксома

Figure 3. Intracardiac tumor removed during surgery — myxoma

фармакокардиоверсия амодароном. При контрольных КТ и ЭХО-КГ нарушений внутрисердечной гемодинамики не выявлено. Выписана для дальнейшей реабилитации на амбулаторный этап с синусовым ритмом, стабильной гемодинамикой в удовлетворительном состоянии 15 сентября 2021 года. При телефонном контакте с пациенткой спустя 6 месяцев после проведенной операции состояние стабильное, удовлетворительное. Ведет обычный образ жизни. Перебоев в сердце не отмечает. Все медикаментозные рекомендации соблюдает.

Обсуждение

Примерно в 20 % случаев миксомы сердца характеризуются бессимптомным течением, медленным прогрессированием, что затрудняет раннюю диагностику заболевания [8]. В приведенном клиническом наблюдении обнаружение опухоли у пациентки произошло случайно, при обследовании легких в рамках инфекции COVID-19. Несмотря на внушительный размер внутрисердечного образования, клинические симптомы отсутствовали. Многие литературные источники также отмечают, что бессимптомное течение процесса зависит не столько от размера новообразования, сколько в большей степени, от присутствия нарушений внутрисердечной гемодинамики. В отношении миксом ЛП — наличия обструкции митрального отверстия [5, 10]. Среди клинических симптомов выделяют гемодинамические проявления (признаки сердечной недостаточности, аритмии, внезапная сердечная смерть), признаки системной эмболии (эмболия периферических сосудов, транзиторные ишемические атаки или инсульты) и конституциональные признаки (лихорадка, снижение веса, артралгии, астения) [10]. Появление данных симптомов, безусловно, способствует активному диагностическому поиску и постановке диагноза.

Миксома сердца не относится к трудно диагностируемым заболеваниям. Для выявления новообразования необходимо наличие любых доступных визуализирующих методов исследования сердца (ЭХО-КГ, КТ, МРТ).

Несмотря на бессимптомное течение, хирургическое лечение является «золотым стандартом» терапии миксомы, так как осложнения, связанные с дальнейшим ростом опухоли могут иметь фатальный исход для пациентки.

Заключение

Выполнение КТ органов грудной полости по поводу новой коронавирусной инфекции способствовало своевременной диагностике бессимптомной миксомы левого предсердия у пациентки, а успешное оперативное вмешательство позволило избежать тяжелых осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Несмотря на амбулаторное наблюдение пациентки в течение нескольких лет по поводу артериальной гипертонии, ЭХО-КГ не выполнялась. Своевременное

выполнение данного рутинного инструментального исследования могло бы способствовать более раннему выявлению и хирургическому лечению миксомы сердца.

Вклад авторов:

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

Сергеева В.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8737-4264>): написание, редактирование текста и утверждение финального варианта статьи

Толстов С.Н. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4546-9449>): дизайн, редактирование текста и утверждение финального варианта статьи

Сычкова Е.Д.: 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

Sergeeva V.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8737-4264>): writing, editing of the text and approval of the final version of the article

Tolstov S.N. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4546-9449>): design, editing of the text and approval of the final version of the article

Sychkova E.D.: writing, editing the text and approval of the final version of the article

Список литературы / References:

- Goldberg H, Glenn F, Dotter C et al. Myxoma of the left atrium: Diagnosis made during life with operative and postmortem findings. *Circulation*. 1952; 6: 762–767. doi: 10.1161/01.cir.6.5.762.
- Crafoord C. Discussion of: Glover RP. Late results of mitral commissurotomy. In: Lam CR, ed. Henry Ford Hospital international symposium on cardiovascular surgery: studies in physiology, diagnosis and techniques: proceedings of the symposium; March 1955; Henry Ford Hospital, Detroit (Michigan). Philadelphia: W.B. Saunders, 1955: 202–11.
- Effert S, Domanig E. Diagnostik intraaurikularer tumoren und großer thromben mit dem ultraschall-echoverfahren. *Dtsch Med Wochenschr*. 1959; 84: 6–8.
- Namana V, Sarasam R, Balasubramanian R et al. Left atrial myxoma. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*. 2016;109(9):623–624. doi: 10.1093/qjmed/hcw106.
- Reynen K. Cardiac myxomas. *N Engl J Med*. 1995; 333: 1610–1617. doi: 10.1056/NEJM199512143332407.
- Li Y, Pan Z, Ji Y, et al. Herpes simplex virus type 1 infection associated with atrial myxoma. *Am J Pathol*. 2003;163(6):2407–2412. doi:10.1016/S0002-9440(10)63595-X
- Орлова Е.М., Карева М.А. Карни-комплекс — синдром множественных эндокринных неоплазий. *Проблемы эндокринологии*. 2012; 58(3): 22–30.
Orlova E.M., Kareva M.A. Carney complex — multiple endocrine neoplasia syndrome. *Problemy Endokrinologii*. 2012; 58(3): 22–30. [in Russian]. doi: 10.14341/probl201258322-30.
- Lie J.T. The identity and histogenesis of cardiac myxomas: a controversy put to rest. *Arch Pathol Lab Med* 1989; 113: 724–6.
- Oliveira R, Branco L, Galrinho A, et al. Cardiac myxoma: a 13-year experience in echocardiographic diagnosis. *Rev Port Cardiol*. 2010; 29(7-8): 1087–1100.
- Burke A., Jeudy J., Jr. Virmani R. Cardiac tumours: an update: *Cardiac tumours*. *Heart*. 2008; 94(1): 117–123. doi: 10.1136/hrt.2005.078576.

**Е.А. Лопина, А.Г. Душина*, Р.А. Либис**ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России,
кафедра госпитальной терапии им. Р.Г. Межебовского, Оренбург, Россия

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ГИПЕРЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ СИНДРОМ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

E.A. Lopina, A.G. Dushina*, R.A. Libis

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome. A Clinical Case

Резюме

Идиопатический гиперэозинофильный синдром является редким феноменом во врачебной практике. Основным критерием диагностики является стойкое повышение уровня эозинофилов выше $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ в сыворотке крови и отсутствие клинических и лабораторно-инструментальных данных, объясняющих возможную природу данного состояния.

Представлен клинический случай идиопатического гиперэозинофильного синдрома, протекающий под маской острого коронарного синдрома. Детальный разбор данного случая проведен с целью освещения возможного варианта течения данного заболевания, а также для повышения настороженности в области «больших» эозинофилий.

Ключевые слова: гиперэозинофилия, полиорганная недостаточность, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоз эмболия легочной артерии

Конфликт интересов

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

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 15.03.2022 г.

Принята к публикации 14.07.2022 г.

Для цитирования: Лопина Е.А., Душина А.Г., Либис Р.А. ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ГИПЕРЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ СИНДРОМ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(5): 394-400. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-5-394-400. EDN: WGQVKA

Abstract

Idiopathic hypereosinophilic syndrome is a rare phenomenon in medical practice. The main criterion for diagnosis is a persistent increase in the level of eosinophils above $1.5 \cdot 10^9/\text{l}$ in the blood serum and the absence of clinical and laboratory and instrumental data explaining the possible nature of this condition.

A clinical case of idiopathic hypereosinophilic syndrome, which occurs under the guise of acute coronary syndrome, is presented. A detailed analysis of this case was carried out in order to highlight a possible variant of the course of this disease, as well as to increase alertness in the area of "large" eosinophilia.

Key words: hypereosinophilia, multiple organ failure, acute cerebrovascular accident, pulmonary embolism

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 15.03.2022

Accepted for publication on 14.07.2022

For citation: Lopina E.A., Dushina A.G., Libis R.A. Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome. A Clinical Case. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(5): 394-400. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-5-394-400. EDN: WGQVKA

*Контакты: Алена Геннадьевна Душина, e-mail: al.dushina@yandex.ru

*Contacts: Alena G. Dushina, e-mail: al.dushina@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5776-0295>

АД — артериальное давление, ИГЭС — идиопатический гиперэозинофильный синдром, ЛЖ — левый желудочек, ОАК — общий анализ крови, ЧДД — частота дыхательных движений, ЧСС — частота сердечных сокращений

Исход любого заболевания во многом определяется своевременностью и правильностью установления диагноза. Трудности диагностики идиопатического гиперэозинофильного синдрома (ИГЭС) кроются не только в разнообразии клинических проявлений болезни, но и в отсутствии явного этиологического фактора с четким механизмом развития осложнений. Гематологические изменения, выявляемые в ходе обследования пациента, позволяют заподозрить возможные причины развития заболевания, предупредить развитие болезни, скорректировав лечение [1].

Эозинофилия в сыворотке крови не является самостоятельным заболеванием, а лишь его лабораторным проявлением, поэтому предсказать особенности течения заболевания по одной картине крови невозможно. Однако, именно рост числа эозинофилов позволит сузить диагностический поиск причин развития болезни [2].

Повышение уровня эозинофилов в сыворотке крови, в первую очередь, связывают с развитием аллергической реакции немедленного типа или с персистирующей гельминтизацией. Уровень эозинофилов в пределах $0,6 \times 10^9/\text{л}$ относят к эозинофилии, а повышение свыше $1,5 \times 10^9/\text{л}$ — к гиперэозинофилии или «большим» эозинофилиям [1]. Исключение данных заболеваний из возможных причин развития эозинофилии позволяет нам заподозрить иные патологии, среди которых системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, ревматоидный артрит), заболевания желудочно-кишечного тракта (эозинофильный гастрит и колит), заболевания крови (лимфома, лимфогранулематоз, синдром Костманна) и т.д. [3].

Гиперэозинофильный синдром является крайне редким заболеванием. Синдром встречается чаще у мужчин, чем у женщин (9:1). Заболевание начинается в возрасте 20-50 лет. Клиническая картина характеризуется полиморфизмом симптоматики и дезадаптационным расстройством функций организма [1].

ИГЭС является диагнозом исключения. Для его установления должен быть проведен детальный диагностический поиск, который исключит все возможные причины реактивного процесса и наличие маркеров клональной гиперэозинофилии.

Клиническое наблюдение

Пациент Н. 41 года 26 июля 2017г доставлен бригадой скорой медицинской помощи в приемное отделение городской клинической больницы с жалобами на давящую боль в области сердца, учащенное сердцебиение, потливость, выраженную слабость.

Из анамнеза заболевания известно, что впервые в течение недели до предшествующей госпитализации на фоне эмоционального стресса пациента стала беспокоить давящая боль в области сердца, которую он купировал приемом капель «Корвалол». За медицинской помощью не обращался. Интенсивность болевого

синдрома увеличилась 26 июля 2017г, появились тахикардия, потливость и слабость в конечностях. Самостоятельный прием «Корвалола» облегчения не принес. Вызвал бригаду скорой медицинской помощи, которой и доставлен в приемное отделение городской больницы.

Анамнез жизни: без особенностей. Хроническими заболеваниями, со слов пациента, не страдал.

На момент осмотра состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Индекс массы тела $31 \text{ кг}/\text{м}^2$. Кожа чистая, умеренно бледная, повышенной влажности. Видимые слизистые чистые. Доступные пальпации лимфоузлы не увеличены, безболезненные, с кожей, подлежащими тканями и между собой не спаяны. При осмотре костно-мышечной, дыхательной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной систем патологии не выявлено. Артериальное давление (АД) 130/80 мм рт. ст. на обеих руках, частота сердечных сокращений (ЧСС) 100 уд/мин, частота дыхательных движений (ЧДД) 18 в минуту. Отеков нет.

Анализ крови на тропонин I от 26 июля 2017г — отрицательный.

После первичного терапевтического осмотра пациент был госпитализирован в кардиологическое отделение с диагнозом «острый коронарный синдром».

В общем анализе крови (ОАК) выявлены: лейкоцитоз ($18 \times 10^9/\text{л}$), относительная лимфопения (14%) и эозинофилия (53%), содержание гранулоцитов — 61,8%. В биохимическом анализе отмечалось повышение концентрации креатинина до $162 \text{ мкмоль}/\text{л}$ (СКФ — $45 \text{ мл}/\text{мин}/1,73 \text{ м}^2$), мочевины до $18,3 \text{ ммоль}/\text{л}$, глюкозы до $8,4 \text{ ммоль}/\text{л}$. В общем анализе мочи выявлены протеинурия (белок — $0,52 \text{ г}/\text{л}$) и дрожжевые грибы — большое количество.

На электрокардиограмме регистрировалась синусовая тахикардия с ЧСС 98 уд/мин. Электрическая ось сердца отклонена влево. Нарушение проведения по правой ножке пучка Гиса — уширение зубца S в I стандартном отведении, комплекс по типу rSR в V1. Гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) — индекс Соколова-Лайона 38 мм. Нельзя исключить очаговые изменения на нижней стенке: патологический зубец Q в III и AVF отведениях, сегмент ST на изолинии, зубец T сглажен. Нарушение процессов реполяризации по боковой стенке ЛЖ.

Пациенту проводилась медикаментозная терапия согласно стандартам ведения пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST: ацетилсалициловой кислотой, клопидогрелом, нитроглицерином, гепарином, биспрололом, эналаприлом, аторвастатином.

Несмотря на проводимое лечение, 31 июля 2017г состояние пациента резко ухудшилось: появились сильные головные боли без четкой локализации, головокружение, увеличились одышка и общая слабость. Пациент не мог самостоятельно передвигаться, однако в кровати сидел самостоятельно. Речь стала невнятной.

Общее состояние оценивалось как тяжелое. Кожный покров был бледный, покрыт холодным потом. Живот не вздут, при пальпации безболезненный. В легких дыхание везикулярное, диффузно-ослабленное по всем легочным полям. Тоны сердца приглушены, ритм сердечных сокращений правильный, сердечный шум не выслушивался, АД 110/70 мм рт. ст. на обеих руках, ЧСС 110 уд/мин.

Пациент в экстренном порядке был переведен в реанимационное отделение.

В ОАК в динамике обнаружены лейкоцитоз $23,4 \times 10^9/\text{л}$; лимфопения 8,5 %; содержание гранулоцитов составляло 81,0 %; отмечалось увеличение скорости оседания эритроцитов до 48 мм/ч; эозинофилия сохранялась на 50 %, разной степени зрелости: эозинофильные миелоциты — 1 %, эозинофилы юные — 2 %, эозинофилы палочкоядерные — 23 %, эозинофилы сегментоядерные — 24 %. Концентрации в сыворотке крови мочевины и креатинина выросли до 29,1 ммоль/л и 215 мкмоль/л соответственно, глюкозы — до 13,6 ммоль/л. Значение С-реактивного белка составило 53,6 мг/л.

В связи с нарастанием одышки была заподозрена тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии. Концентрация D-димера в сыворотке крови составила 1,0 мг/л при норме от 0-0,5 мг/л. Показатели коагулограммы (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, протромбиновый индекс по Квику, международное нормализованное отношение) были в пределах нормы.

По рентгенограмме органов грудной клетки предположена тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии: усилен сосудистый компонент легочного рисунка; корни широкие, малоструктурные; правый купол диафрагмы на уровне четвертого ребра; сердце умеренно расширено в поперечнике, дуги сглажены; венозное полнокровие.

На 6-е сутки с момента госпитализации на электрокардиограмме сохранялась синусовая тахикардия до 100 уд/мин. Появились признаки субэндокардиальной ишемии по передневерхушечно-боковой области ЛЖ — высокий зубец Т в I, AVL, V1-V6 отведениях.

В этот же день, в связи с появлением симптомов моторной афазии и дизартрии, в экстренном порядке выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга, на которой выявлены множественные лакунарные инфаркты в мозжечке, полушариях большого мозга. При магнитно-резонансной томографии головного мозга с внутривенным контрастированием ни один из описанных очагов и мозговые оболочки контраста не накапливали.

Пациент консультирован неврологом, установлен диагноз «Множественные лакунарные инфаркты в обоих полушариях головного мозга и мозжечка, вероятно, атеросклеротического подтипа на фоне артериальной гипертензии, церебрального атеросклероза».

С 31 июля (6-е сутки с момента госпитализации) к проводимой медикаментозной терапии были добавлены сукцинат этилметилгидроксипидина с антиоксидантной, антигипоксантами и мембранопротективной целью, янтарная кислота в комбинации с инозином,

никотинамидом и рибофлавином как энергосинтезирующий препарат. Поскольку в крови нарастали признаки явного воспалительного процесса (лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг), в план лечения были добавлены цефтриаксон и метронидазол с антибактериальной и противовоспалительной целью. В связи с подозрением на тромбоэмболию мелких ветвей легочной артерии назначен аминофиллин для снижения давления в легочной артерии и облегчения дыхания пациента. С противотромботической целью применяли нефракционированный гепарин, потом эноксапарин натрия.

На 1 августа 2017г. (7-е сутки госпитализации) состояние пациента оценивалось как крайне тяжелое. Отмечалась отрицательная динамика в виде нарастания явлений церебральной недостаточности: сознание было утрачено, вербальный контакт отсутствовал. Кожный покров умеренно-бледной окраски. Дыхание самостоятельное: в легких дыхание везикулярное, в нижних отделах ослабленное, ЧДД 22 в минуту. АД 110/70 мм рт. ст. на обеих руках, ЧСС 120 уд/мин. На болевой раздражитель не реагировал. Появился отек левой нижней конечности.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) сосудов нижних конечностей диагностирован флеботромбоз бедренной вены слева. Незамедлительно выполнена тромбэктомия флотирующей части тромба с флебопликацией.

В связи с назначением антикоагулянтов выполнена эзофагогастродуоденоскопия для исключения эрозивно-язвенного поражения желудочно-кишечного тракта, во время которой обнаружена язва луковицы двенадцатиперстной кишки (ДПК); риск кровотечения Forrest 2B.

В лечение добавлены аминокaproновая кислота и эзомепразол для парентерального введения. Аминокaproновая кислота назначена для достижения инъекционного гемостаза и предупреждения рецидива, которые имеют место при Forrest 2B.

В ОАК сохранялись выраженная эозинофилия, лейкоцитоз, увеличение скорости оседания эритроцитов.

Учитывая объективный статус и данные лабораторного и инструментального исследования, состояние пациента на 7-е сутки госпитализации расценено как прогрессирующая полиорганная недостаточность вследствие системного воспалительного ответа неуточненной природы с органическим поражением головного мозга (множественные лакунарные ишемические очаги), почек (некротизирующий гломерулонефрит с нарастанием почечной недостаточности), легких (тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии с развитием инфарктной пневмонии); острый флеботромбоз слева. Диагностирован синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, острое течение; язвенная болезнь ДПК, осложненная желудочно-кишечным кровотечением, купированным консервативно.

После проведения медицинского консилиума, в связи с сохраняющейся фебрильной лихорадкой и подозрением на бактериальную природу воспалительного процесса, к лечению были добавлены меропенем и дексаметазон внутривенно в дозе 12 мг 2 раза в сутки.

На 8-е сутки состояние пациента продолжало ухудшаться. Наблюдался спонтанный рефлекс Бабинского с двух сторон. Менингеальных знаков не было. Температура тела повысилась до 38–39°C. Сатурация 92 %. ЧДД 34 в минуту, ритм дыхания правильный. В легких выслушивалось большое количество влажных хрипов. Тахикардия до 120 уд/мин. Пациент переведен на искусственную вентиляцию легких.

С диагностической целью выполнена стерильная пункция. В миелограмме: состав пунктата полиморфный с преобладанием клеток эозинофильного ряда. Гранулоцитарный росток сохранен. Созревание нейтрофилов не нарушено. Эозинофильный росток значительно расширен от промиелоцитов до зрелых форм. Индекс созревания эозинофилов 0,44 (норма 0,7). Лимфоидный, моноцитарный и плазмоцитарный ростки сохранены. Эритроцитарный росток сохранен: тип эритропоэза нормобластический. Мегакариоцитарный росток функционирует с отшнуровкой тромбоцитов.

С целью исключения паразитарной инвазии был проведен анализ кала на яйца гельминтов — результат отрицательный. Также получены отрицательные титры IgM и IgG к возбудителям лямблиоза, эхинококкоза, описторхоза, токсакороза трихинеллёза. Значения компонентов комплемента циркулирующих иммунных комплексов C1g и C3d, антитела (АТ) к двуспиральной ДНК (анти-dsDNA; 1,06 МЕ/мл) и АТ к односпиральной ДНК (анти-ssDNA; 15,6 МЕ/мл), антиядерных АТ (8-АТ, ANA-Screen; 0,42 пункта), антинейтрофильные АТ (ANCAscreen: антигены PR3, МРО; 0,2 пункта) находились в допустимом диапазоне.

Спинномозговая пункция, выполненная на 9-е сутки госпитализации (3 августа 2017г), выявила незначительный осадок эритроцитов; белок — 0,30 г/л; глюкоза — 5,5 ммоль/л; реакция Панди — отрицательная.

При проведении эхокардиографии (ДЭХОКС) выявлены УЗ-признаки гипертрофии ЛЖ. По данным УЗИ органов брюшной полости диагностирована гепатоспленомегалия.

При УЗИ сосудов нижних конечностей в динамике (4 августа 2017г.) выявлен тромбоз большой подкожной вены, глубоких вен голени, подколенной вены. Пациенту продолжалась инфузия эноксапарина натрия в дозе 0,4 мл 2 раза в сутки.

Вплоть до 5 августа (11-е сутки в стационаре) в ОАК сохранялся лейкоцитоз с выраженной эозинофилией. Содержание лимфоцитов в крови нормализовалось. Постепенно нарастали анемия и тромбоцитопения, и 9 августа гемоглобин составил 84 г/л, эритроциты — $2,70 \times 10^{12}/л$ и тромбоциты — $80 \times 10^9/л$. Концентрация мочевины и креатинина в динамике (15-е сутки) составила 36,4 ммоль/л и 459 мкмоль/л соответственно. Пациенту диагностировали острое повреждение почек прerenального генеза.

При проведении ЭКГ в динамике сохранялись синусовая тахикардия и ишемия по нижней и передневерхушечно-боковой области ЛЖ.

Состояние пациента продолжало ухудшаться, 8 августа 2017г. (14-е сутки) расценивалось как крайне тяжелое: на окрики открывал глаза, взор не фиксировал.

Активных движений в конечностях не было. Кожный покров бледный, влажный на ощупь. Температура 38,3°C. Дыхание через интубационную трубку. В легких дыхание выслушивалось с обеих сторон. При санации трахеобронхиального дерева наблюдалась гнойная мокрота с прожилками крови. При аускультации ритм сердца правильный, тоны сердца глухие. АД 130/70 мм рт. ст., ЧСС 120 уд/мин. Живот не вздут, на пальпацию не реагировал. Отеков нижних конечностей не отмечалось.

С учетом имеющихся данных, 9 августа 2017г (15-е сутки), на основании результатов клинических, лабораторных обследований, а также исключения вероятных этиологических факторов, установлен диагноз «Идиопатический гиперэозинофильный синдром с полиорганным поражением».

При проведении ДЭХОКС в динамике на 15-е сутки выявлено небольшое количество жидкости в перикарде. При проведении УЗИ органов брюшной полости в динамике отмечались гепатоспленомегалия, диффузно-очаговые изменения селезенки и печени, признаки пареза кишечника.

В 14:30 9 августа у пациента произошла остановка сердечной деятельности. 30 мин реанимационных мероприятий — без эффекта. В 15:00 констатирована биологическая смерть.

Выписка из протокола патологоанатомического вскрытия (09.08.2017г). ИГЭС. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание с вовлечением сердца, головного мозга, селезенки и почек. Множественные инфаркты головного мозга, некоронарогенные очаги некроза миокарда. Тромбоз вен левой нижней конечности. Тромбоэмболия мелких ветвей легочных артерий. Геморрагический инфаркт в средней доле правого легкого. Язва луковицы ДПК. Флебопликация слева (рисунок 1).

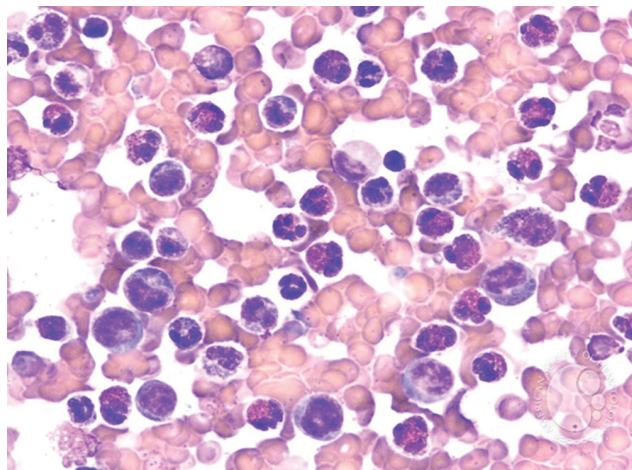


Рисунок 1. Микроскопический препарат при идиопатическом гиперэозинофильном синдроме

Примечание: приведен для иллюстрации клинического случая, источник: URL: <https://ru.techsymptom.com/50355-hypereosinophilic-syndrome-92> (дата обращения: 14.07.2022).

Figure 1. Microscopic preparation for idiopathic hypereosinophilic syndrome

Note: for illustration of clinical case, source: URL: <https://ru.techsymptom.com/50355-hypereosinophilic-syndrome-92> (date of the application: 14.07.2022)

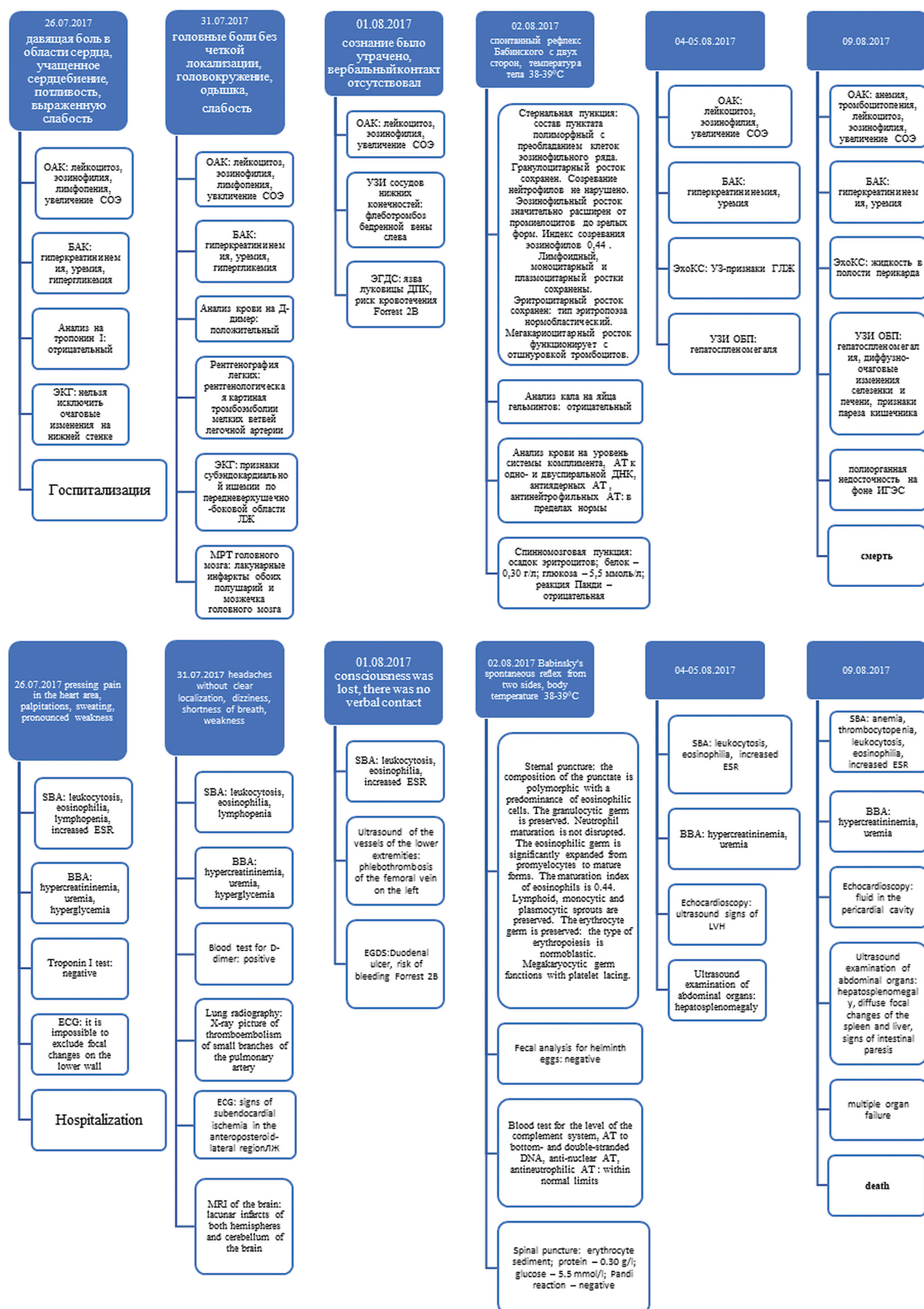


Рисунок 1. Хронология течения заболевания
Figure 1. Chronology of the course of the disease

Обсуждение

Эозинофилии встречаются при многих заболеваниях, но количество эозинофилов не должно превышает 5-10 % от общего количества лейкоцитов [1].

«Большая» эозинофилия встречается крайне редко, зачастую ее этиологический фактор неизвестен, а патогенез неясен. К наиболее ярким примерам выраженной гиперэозинофилии относятся: синдром Черджа-Стросс, который включает тяжелую бронхиальную астму с гиперэозинофилией, эозинофильные инфильтраты, некротизирующие эозинофильные васкулиты и гранулемы в разных органах [2] и ИГЭС.

В представленном клиническом случае пациент не страдал бронхиальной астмой и патологией гайморовых пазух, не было анамнестических данных о наличии нейропатии, что позволило не останавливаться на диагнозе «синдром Черджа-Стросс», а заподозрить ИГЭС.

Впервые ИГЭС был описан в 1968г W. Hardy с соавт. [3], а уже в 1975г M. Chusid с соавт. выделили три характерных для этого синдрома признака [4]:

- 1) сохраняющаяся не менее 6 месяцев гиперэозинофилия периферической крови (более 1500 клеток/мкл или свыше 37 % общего количества всех лейкоцитов);
- 2) отсутствие других причин эозинофилии;
- 3) изменения органов или их функций, связанные с эозинофилией.

В литературе описаны единичные клинические случаи ИГЭС, которые проявлялись как эндокардиальный фиброэластоз, энцефалопатия, периферическая невропатия, транзиторные ишемические атаки, эозинофильные инфильтраты в легких, гепатит [1].

При развитии ИГЭС гематологический синдром встречается у 100 % пациентов, поражение сердца — у 58 %, кожные проявления — у 56 %, поражение нервной системы — у 54 %, легочный синдром — у 49 %, поражение печени — у 30 %, гастроинтестинальные симптомы — у 23 % [5-7].

В рассматриваемом клиническом случае у пациента имела место выраженная эозинофилия (более 50 % от общего числа лейкоцитов), что укладывается в критерии ИГЭС. Клиническая картина у пациента началась с развития эозинофильного миокардита, расцененного как острый коронарный синдром. В течение последующих трех суток присоединились: острое нарушение мозгового кровообращения — поражение центральной нервной системы, тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии и ателектаз правого легкого — легочный синдром, язва ДПК, осложнившаяся кровотечением — гастроинтестинальный синдром. Затем появились флотирующие тромбы в сосудах нижних конечностей, стали нарастать признаки острой почечной недостаточности, причиной которой при ИГЭС является некротизирующий гломерулонефрит — почечный синдром. К 7-м суткам госпитализации у пациента развился синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

У данного пациента по результатам ОАК и анализа стерильного пунктата убедительных данных в пользу

заболевания крови выявлено не было, что позволило исключить гематологические заболевания из возможных этиологических факторов развития гиперэозинофилии. Поскольку в ходе диагностического поиска были исключены все очевидные причины гиперэозинофилии, заключительный клинический диагноз сформулирован как «ИГЭС».

Несмотря на интенсивную медикаментозную терапию у пациента сформировалась полиорганная недостаточность, несовместимая с жизнью, что привело к летальному исходу.

В основе танатогенеза при данной патологии лежит имбиция эозинофилами тканей сердца, головного мозга, селезенки, почек и сосудов. При гибели эозинофилы выделяют катионные белки и эозинофильные нейротоксины, обладающие бактерицидной активностью, они стимулируют выброс гистамина тучными клетками, который вызывает десквамацию здоровых эпителиальных и эндотелиальных клеток [5]. Описанные процессы наблюдались у пациента в представленном клиническом случае.

В представленном практическом случае заболевание характеризовалось быстропрогрессирующим течением без положительной динамики на проводимое лечение. Клиническая картина ИГЭС всегда многолика и непредсказуема. Однако, особое внимание хочется уделить исходным клиническим симптомам заболевания: первичным проявлением которого стал ОКС. Хотя поражение сердца при ИГЭС встречается в 58 % случаев [5], чаще всего оно протекает под «маской» воспалительного поражения миокарда. Дебют заболевания в большинстве случаев проявляется кожным и суставным синдромами. Особенностью данного случая, на которое хотелось бы обратить внимание практикующих докторов, является поражение сердца по типу ОКС, что привело к дополнительным сложностям дифференциальной диагностики и, возможно, повлияло на исход заболевания.

Заключение

Представленный клинический случай обращает внимание клиницистов на существование «больших эозинофилий» и необходимость их дифференциальной диагностики и лечения. Настороженность и осведомленность о наличии идиопатического гиперэозинофильного синдрома в клинической практике позволит своевременно выявить заболевание и предупредить развитие осложнений, несовместимых с жизнью.

Вклад авторов:

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

Лопина Е.А. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7474-7922>): разработка концепции и дизайна, сбор, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, ответственный за все аспекты работы

Душина А.Г. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5776-0295>): сбор, анализ и интерпретации данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, подготовка рукописи, ответственный за все аспекты работы

Либис Р.А. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0130-990X>): сбор, анализ и интерпретации данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, ответственный за все аспекты работы, окончательное утверждение рукописи для публикации

Author Contribution:

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

Lopina E.A. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7474-7922>): concept and design development, collection, analysis and interpretation of data, validation of important intellectual content, responsible for all aspects of the work

Dushina A.G. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5776-0295>): collection, analysis and interpretation of data, validation of important intellectual content, preparation of the manuscript, responsible for all aspects of the work

Libis R.A. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0130-990X>): collection, analysis and interpretation of data, validation of important intellectual content, responsible for all aspects of the work, final approval of the manuscript for publication

Список литературы / References:

1. Горячкина Л.А., Терехова Е.П. Идиопатический гиперэозинофильный синдром. Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология. 2012; 1: 56-62.
Goryachkina LA, Terekhova EP. Idiopathic hypereosinophilic syndrome. Effective pharmacotherapy. Allergiology and immunology. 2012; 1: 56-62 [in Russian].
2. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. Am J Pathol. 1951;27(2):277-301.
3. Hardy WR, Anderson RE. The hypereosinophilic syndromes. Ann Intern Med. 1968; 68(6): 1220-9. DOI:10.7326/0003-4819-68-6-1220
4. Chusid MJ, Dale DC, West BC et al. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. Medicine (Baltimore). 1975; 54(1): 1-27.
5. Туркина А.Г., Немченко И.С., Цыба Н.Н. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению миелопролиферативных заболеваний с эозинофилией и идиопатического гиперэозинофильного синдрома. II Конгресс гематологов России. 2014. [Электронный ресурс]. URL: https://npngo.ru/uploads/media_document/288/b44482ac-441a-4de2-8777-2a689a6bdaa5.pdf. (дата обращения: 06.06.2022).
Turkina AG, Nemchenko IS, Tsyba NN et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of myeloproliferative diseases with eosinophilia and idiopathic hypereosinophilic syndrome. II Congress of Hematology, Russia. 2014. [Electronic resource]. URL: https://npngo.ru/uploads/media_document/288/b44482ac-441a-4de2-8777-2a689a6bdaa5.pdf. (date of the application: 06.06.2022) [in Russian].
6. Tefferi A, Patnaik M, Pardanani A. Eosinophilia: secondary, clonal and idiopathic. Br J Haematol. 2006; 133(5): 468-92. DOI:10.1111/j.1365-2141.2006.06038.x
7. Михеева О.М., Кирова М.В., Ефремов Л.И. и др. Клинический случай: гиперэозинофильный синдром с поражением пищевода, желудка и тонкой кишки. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010; 8: 104-12.
Miheeva OM, Kirova MV, Efremov LI et al. Clinical case: hypereosinophilic syndrome with esophageal, gastric and small intestine lesions. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2010; 8: 104-12 [in Russian].

Уважаемые друзья!

Столичная ассоциация врачей-нефрологов
приглашает вас на III Московский объединенный съезд нефрологов,
который пройдет в столице 1-2 декабря 2022 года.
Место проведения съезда — здание Правительства Москвы
(ул. Новый арбат, д.36).

Традиционно в научной программе — обсуждение наиболее острых проблем нефрологии, в том числе диагностики и профилактики прогрессирования хронической болезни почек, вопросов оказания неотложной нефрологической помощи, организации работы нефрологической службы, междисциплинарного взаимодействия при оказании медицинской помощи пациенту.

В работе съезда примут участие ведущие эксперты в области клинической и фундаментальной нефрологии, а также терапии, кардиологии, эндокринологии, урологии, гематологии и др. специальностей.

Руководитель проекта: О.Н. Котенко, главный внештатный специалист нефролог Департамента здравоохранения города Москвы, руководитель Московского городского научно-практического центра нефрологии и патологии трансплантированной почки, к.м.н.

Организаторы мероприятия обеспечили возможность очного и онлайн-присутствия на мероприятии.

Трансляция всех заседаний съезда, с возможностью обратной связи, пройдет на сайте www.imfd.ru

Следите за нашими обновлениями и рассылками.

Подробная информация на странице съезда: <https://imfd.ru/2022/12/01/3mosobedsezdnefro/>

Организационно-технические вопросы, дополнительная информация, пригласительные билеты и др.

127055, Москва, ул. Суцеская, д. 25, корп. 1

Т/ф (495) 797-62-92, (499) 750-07-27 (многоканальные)

<http://www.imfd.ru>

