

ISSN 2226-6704 (Print)

ISSN 2411-6564 (Online)

2024 год

Архивъ  
внутренней  
медицины

The Russian Archives  
of Internal Medicine

ТOM 14

№ 3



РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

Редакционная коллегия

**Адашева Татьяна Владимировна** — д.м.н., профессор, Российский университет медицины (Москва, Россия)  
**Айнабекова Баян Алькеновна** — д.м.н., профессор, НАО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)  
**Белая Жанна Евгеньевна** — д.м.н., г.н.с., Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия)  
**Бирюкова Елена Валерьевна** — д.м.н., доцент, Российский университет медицины (Москва, Россия)  
**Ватутин Николай Тихонович** — д.м.н., профессор, ДонГМУ им. М. Горького (Донецк, Россия)  
**Воронкова Кира Владимировна** — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (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)  
**Карнаушкина Мария Александровна** — д.м.н., профессор, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы (Москва, Россия)  
**Карпов Игорь Александрович** — д.м.н., профессор, член-корреспондент НАН РБ, Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)  
**Кошелева Наталья Анатольевна** — д.м.н., профессор, Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского (Саратов, Россия)  
**Малявин Андрей Георгиевич** — д.м.н., проф., Российский университет медицины (Москва, Россия)  
**Медведев Владимир Эрнстович** — к.м.н., доцент, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы (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)  
**Соловьева Элла Юрьевна** — д.м.н., доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)  
**Стаценко Михаил Евгеньевич** — д.м.н., профессор, ВолгГМУ (Волгоград, Россия)  
**Супонова Наталья Александровна** — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, 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., доцент, 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, РязГМУ им. И.И. Павлова (Рязань, Россия)

Редакционный совет

**Васюк Юрий Александрович** — д.м.н., профессор, Российский университет медицины (Москва, Россия)  
**Игнатенко Григорий Анатольевич** — д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМНУ, ДонГМУ им. М. Горького (Донецк, Россия)  
**Мазуров Вадим Иванович** — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, академик РАН, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)  
**Малеев Виктор Васильевич** — д.м.н., профессор, академик РАН, ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (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)  
**Трошина Екатерина Анатольевна** — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (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, НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Научно-практический журнал для работников здравоохранения

Включён в Перечень ведущих рецензируемых периодических изданий ВАК Минобрнауки РФ

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

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

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Чернова Ольга Александровна  
 o\_chernova@medarhive.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ

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

Медицинский редактор

Ефремова Елена Владимировна, д.м.н., профессор кафедры терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «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 27.05.2024 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: 10.20514/2226-6704-2024-3



THE RUSSIAN ARCHIVES  
 OF INTERNAL MEDICINE

www.medarhive.ru

ИЮНЬ 2024 (№ 3(77))

## 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., Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

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

**Zhanna E. Belaya** — Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, National Medical Research Center for Endocrinology (Moscow, Russia)

**Elena V. Biryukova** — Dr. Sci. (Med.), assistant professor, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

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

**Kira V. Voronkova** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research 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)

**Maria A. Karnaukhina** — Dr. Sci. (Med.), prof., Moscow State University of Medicine and Dentistry

**Igor A. Karpov** — Dr. Sci. (Med.), prof., member correspondent of the National Academy of Sciences of the Republic of Belarus, Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

**Natalya A. Kosheleva** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Saratov State Medical University named after I.N. AND. Razumovsky (Saratov, Russia)

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

**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. AND. Razumovsky (Saratov, Russia)

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

**Ella Yu. Solovyeva** — Dr. Sci. (Med.), assistant professor, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (Moscow, 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. Hohacheva** — 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

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

**Grigory A. Ignatenko** — Dr. Sci. (Med.), prof., member correspondent of the NAMSU, Donetsk National Medical University, M. Gorky (Donetsk, Russia)

**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)

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

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

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

Scientific and practical journal for health professionals

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



THE RUSSIAN ARCHIVES  
OF INTERNAL MEDICINE  
www.medarhive.ru  
JUNE 2024 (№ 3(77))

## 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.), 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 27.05.2024  
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: 10.20514/2226-6704-2024-3

# СОДЕРЖАНИЕ

## ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

*А.В. Ягода, П.В. Корой, Л.С. Байсаева, Т.Р. Дудов*

Тромбоз воротной вены при циррозе печени.

Часть 1: эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, влияние на прогноз ..... 165

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*К.М. Бадыкова, Ю.С. Китаева, Е.А. Праскурничий*

Особенности денситометрической оценки костной ткани у молодых пациентов

с лимфомой Ходжкина ..... 173

*А.В. Будневский, С.Н. Авдеев, Е.С. Овсянников, И.А. Савушкина, О.Н. Чопоров,*

*В.В. Шишкина, А.В. Перцев, И.М. Переева, Н.Г. Алексеева*

К вопросу о роли тучных клеток и их протеаз в тяжелом течении новой

коронавирусной инфекции COVID-19 ..... 181

*В.В. Гноевых, А.Ю. Смирнова, Н.Г. Чернова, Ю.А. Шорохова,*

*М.В. Крестьянинов, Е.В. Ефремова, И.А. Галушина*

Клинико-функциональная оценка десатурации гемоглобина по кислороду

при нагрузочном тесте с 6-минутной ходьбой у больных бронхиальной астмой ..... 190

*Н.А. Иманвердиева, О.А. Башкина*

Диагностическое значение содержания вазоэндотелиального фактора роста

в зависимости от степени тяжести и длительности атопического дерматита,

а также с учетом наличия маркеров герпесвирусной инфекции ..... 197

*А.А. Козлова, В.П. Раужева, А.Р. Юняев, В.В. Майоров, Е.В. Манякина,*

*В.А. Кокорин, Е.С. Столяревич, Н.Г. Потешкина*

Клинический случай AL-амилоидоза с поражением печени и развитием

нефротического синдрома у молодой женщины ..... 206

*Е.Г. Малаева, И.О. Стома*

Микробиота и долгосрочный прогноз при циррозе печени ..... 213

## РАЗБОР КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

*О.В. Солдатова, И.Я. Горянская, Л.Э. Намазова, О.Я. Мухтаров*

Миокардит, ассоциированный с COVID-19: клинический разбор случая

с летальным исходом ..... 221

*С.Т. Энгиноев, И.В. Попова, И.И. Чернов, Е.В. Ефремова, В.Н. Колесников*

Аневризматическое расширение аутовенозного кондуита после коронарного

шунтирования: клинический случай ..... 228

*Е.Д. Реснянская, Д.С. Евдокимов, В.С. Феоктистова*

Синдром Коуниса: инфаркт миокарда после укусов ос ..... 235

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

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

НОВЫЕ ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2023):

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

# CONTENT

## REVIEW ARTICLES

*A.V. Yagoda, P.V. Koroy, L.S. Baisaeva, T.R. Dudov*

Portal Vein Thrombosis in Liver Cirrhosis.

Part 1: Epidemiology, Pathogenesis, Clinic, Diagnosis, Impact on Prognosis ..... 165

## ORIGINAL ARTICLE

*K.M. Badykova, Ju.S. Kitaeva, E.A. Praskurnichij*

Features of Densitometric Assessment of Bone Tissue in Young Patients

with Hodgkin's Lymphoma ..... 173

*A.V. Budnevsky, S.N. Avdeev, E.S. Ovsyannikov, I.A. Savushkina, O.N. Choporov,*

*V.V. Shishkina, A.V. Pertsev, I.M. Perveeva, N.G. Alekseeva*

On the Role of Mast Cells and Their Proteases in the Severe COVID-19 ..... 181

*V.V. Gnoevykh, A.Yu. Smirnova, N.G. Chernova, Yu.A. Shorokhova,*

*M.V. Krestyaninov, E.V. Efremova, I.A. Galushina*

Clinic-Functional Assessment of Hemoglobin Desaturation by Oxygen

in 6-Minute Walk Test Among Patients with Bronchial Asthma ..... 190

*N.A. Imanverdiyeva, O.A. Bashkina*

Diagnostic Significance Vasoendothelial Growth Factor Depending on

the Severity and Duration of Atopic Dermatitis, as Well as Taking into Account

the Presence of Markers of Herpes Virus Infection ..... 197

*A.A. Kozlova, V.P. Rauzheva, A.R. Yunyaev, V.V. Mayorov, E.V. Manyakina,*

*V.A. Kokorin, E.S. Stolyarevich, N.G. Poteshkina*

A Case Report of Al-Amyloidosis with «Hepatic Disguise» of Nephrotic Syndrome ..... 206

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

Microbiota and Long-Term Prognosis in Liver Cirrhosis ..... 213

## ANALYSIS OF CLINICAL CASES

*O.V. Soldatova, I.Y. Goryanskaya, L.E. Namazova, O.Y. Muhtarov*

Myocarditis Associated with COVID-19: Review of a Fatal Case Report ..... 221

*S.T. Enginoyev, I.V. Popova, I.I. Chernov, E.V. Efremova, V.N. Kolesnikov*

Aneurysmatic Dilatation of Autovenous Conduit After Coronary Bypass Graft:

Clinical Case ..... 228

*E.D. Resnyanskaya, D.S. Evdokimov, V.S. Feoktistova*

Kounis Syndrome: Myocardial Infarction After Wasp Bites ..... 235

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 (2023):

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



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-3-165-172

УДК 616.36-004:616.36-005.6

EDN: AWPZXZ

**А. В. Ягода<sup>1</sup>, П. В. Корой<sup>1</sup>, Л. С. Байсаева<sup>2</sup>, Т. Р. Дудов\*<sup>1</sup>**<sup>1</sup> — ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, Ставрополь, Россия<sup>2</sup> — ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», Ставрополь, Россия

## ТРОМБОЗ ВОРОТНОЙ ВЕНЫ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ. ЧАСТЬ 1: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ВЛИЯНИЕ НА ПРОГНОЗ

**A. V. Yagoda<sup>1</sup>, P. V. Koroy<sup>1</sup>, L. S. Baisaeva<sup>2</sup>, T. R. Dudov\*<sup>1</sup>**<sup>1</sup> — Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia<sup>2</sup> — Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russia

## Portal Vein Thrombosis in Liver Cirrhosis. Part 1: Epidemiology, Pathogenesis, Clinic, Diagnosis, Impact on Prognosis

### Резюме

Тромбоз воротной вены является самым распространенным тромботическим осложнением у больных циррозом печени, особенно в случаях тяжелых форм. Патогенез носит мультифакторный характер, определяется изменением равновесия между системами свертывания и противосвертывания. Тромбоз часто протекает бессимптомно, обнаруживается случайно, хотя может осложняться варикозным кровотечением, ишемией кишечника, портальной билиопатией. Ультразвуковое доплеровское исследование является методом скрининга, в качестве альтернативы используются компьютерная томография, магнитно-резонансная томография. В обзоре освещены данные об эпидемиологии, факторах риска, клинических особенностях, диагностике тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом печени. Приведены данные о влиянии тромбоза воротной вены на прогрессирование цирроза, выживаемость больных, в том числе после трансплантации печени.

**Ключевые слова:** тромбоз воротной вены, цирроз печени, эпидемиология, факторы риска, диагностика, прогноз

### 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 22.03.2024 г.

Принята к публикации 24.04.2024 г.

**Для цитирования:** Ягода А. В., Корой П. В., Байсаева Л. С. и др. ТРОМБОЗ ВОРОТНОЙ ВЕНЫ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ. ЧАСТЬ 1: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ВЛИЯНИЕ НА ПРОГНОЗ. Архив внутренней медицины. 2024; 14(3): 165-172. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-3-165-172. EDN: AWPZXZ

### Abstract

Portal vein thrombosis is the most common thrombotic complication in patients with liver cirrhosis, especially in cases of severe forms. The pathogenesis is multifactorial in nature, it determined by a change in the balance between the coagulation and anticoagulation systems. Thrombosis is often asymptomatic and is accidentally detected, although it can be complicated by varicose bleeding, intestinal ischemia, and portal biliopathy. Ultrasound Doppler examination is a screening method, as an alternative, computed tomography and magnetic resonance imaging are used. The review highlights data on epidemiology, risk factors, clinical features, and diagnosis of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. The data on the effect of portal vein thrombosis on the progression of liver cirrhosis and the survival of patients, including after liver transplantation, are presented.

**Key words:** portal vein thrombosis, liver cirrhosis, epidemiology, risk factors, diagnosis, prognosis

\*Контакты: Темирлан Русланович Дудов, e-mail: timur222123@mail.ru

\*Contacts: Temirlan R. Dudov, e-mail: timur222123@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-7244-3507>

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

### Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 22.03.2024

Accepted for publication on 24.04.2024

**For citation:** Yagoda A. V., Koroy P. V., Baisaeva L. S. et al. Portal Vein Thrombosis in Liver Cirrhosis. Part 1: Epidemiology, Pathogenesis, Clinic, Diag-nosis, Impact on Prognosis. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(3): 165-172. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-3-165-172. EDN: AWPZXX

ДИ — доверительный интервал; КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография; ОР — отношение рисков; ОШ — отношение шансов; ТВВ — тромбоз воротной вены; УЗИ — ультразвуковое исследование

Тромбоз воротной вены (ТВВ) — состояние, характеризующееся образованием тромба в воротной вене. Может возникать вторично на фоне злокачественной опухоли (инвазия вены опухолью) или в рамках неопухолевого процесса. Неопухолевый тромбоз развивается в стволе и ветвях воротной вены с вовлечением селезёночной или верхней брыжеечной вен. В отсутствие реканализации просвет вены облитерируется, формируются порто-портальные коллатерали и портальная кавернома. Наличие или отсутствие цирроза печени (ЦП) при неопухоловом ТВВ имеет важное значение, так как этиология, клинические проявления, течение и лечение в этих группах больных различаются [1-4].

## Эпидемиология ТВВ при циррозе печени

Распространенность ТВВ в популяции не превышает 1,1%, одинаково часто встречается у мужчин и у женщин [5]. Основные причины портального тромбоза — вторичные опухоли гепатобилиарной системы (44%), цирроз печени (28%), первичный гепатобилиарный рак (23%), инфекции или воспалительные заболевания брюшной полости (10%), миелопролиферативные заболевания (3%) [5].

При циррозе печени ТВВ является самым частым тромботическим осложнением, его распространенность колеблется от 0,6 до 26% [6-8] со средним значением 13,92% [9]. С 1998 по 2014 год распространенность ТВВ при циррозе увеличилась с 0,7 до 2,4% (ежегодный прирост — 9%), а связанная с ним смертность, наоборот, снизилась с 11,9 до 9,1% (ежегодное снижение на 3,0%) [10].

Однолетняя заболеваемость ТВВ у больных циррозом печени составляет 1,6-4,8% [9, 11-15], трехлетняя — 7,6-9,3% [9, 11], пятилетняя — 10,7% [12]. Отмечены и более высокие показатели однолетней заболеваемости — до 16% [16].

Предполагается, что заболеваемость ТВВ коррелирует с тяжестью цирроза печени, не превышая 1-4% при компенсированном процессе и варьируя от 7,4 до 16% в случаях тяжелых вариантов [6, 17]. В мета-анализе частота ТВВ составила 9,9% при классе А по Child-Pugh и 18,3% у пациентов с классами В и С; более высокие значения наблюдались при гепатоцеллюлярной карциноме (до 40%) [18]. В целом наличие цирроза в 8 раз увеличивает риск ТВВ в популяции — отношение шансов (ОШ) 7,9 [5]. Показатели заболеваемости зависят от этиологии заболевания: ТВВ часто ассоциируется с неалкогольной жировой болезнью печени [19].

## Патофизиология ТВВ при циррозе печени

При остром ТВВ образующийся тромб частично или полностью окклюзирует воротную вену. Острая обструкция верхней брыжеечной вены и брыжеечных дуг приводит к ишемии и инфаркту кишечника, которые редко встречаются при циррозе печени в связи с медленным развитием и прогрессированием тромбоза, что обеспечивает формирование альтернативного венозного дренажа. После острой полной окклюзии воротной вены возникает компенсаторная вазодилатация печеночных артерий («артериальное спасение»), стабилизирующая функцию печени [17].

Период артериальной вазодилатации сменяется фазой «венозного спасения» с формированием венозных портопортальных коллатералей, обходящих окклюзированный сегмент, и образованием через 3-5 недель «каверномы» — отличительного признака хронического тромбоза [17, 20].

## Факторы риска ТВВ при циррозе печени

Патогенез ТВВ при циррозе печени мультифакторный, его возникновение определяется изменением равновесия между системами свертывания и противосвертывания [2]. Точный вклад факторов триады Вирхова в развитие ТВВ на фоне цирроза: замедленного кровотока, гиперкоагуляции и повреждения эндотелия до конца не уточнен [21].

### Венозный застой

Цирроз печени связан с повышением внутрипеченочного сосудистого сопротивления и снижением портального кровотока, который является предиктором ТВВ [22]. Повышенный риск ТВВ при циррозе сопряжен с уменьшением скорости кровотока в воротной вене, пороговые значения которой (15 см/с) предсказывали высокий риск тромбоза [9, 14, 22, 23]. В качестве факторов риска ТВВ выступали увеличенный диаметр воротной вены, длинный селезенки и наличие крупных порто-коллатеральных сосудов [6, 16, 24].

Назначаемые при циррозе печени неселективные β-адреноблокаторы предположительно повышают риск ТВВ, снижая портальный кровоток и его скорость [25]. По данным мета-анализов, риск тромбоза увеличивался у пациентов, получавших неселективные

β-адреноблокаторы (ОШ 4,62, 95 % доверительный интервал (ДИ) 2,50-8,53;  $p < 0,00001$ ) [9, 25]. В других исследованиях связь между их применением и возникновением ТБВ отсутствовала, что, возможно, было обусловлено благотворным эффектом неселективных β-адреноблокаторов на бактериемию и эндотоксемию [11, 12, 14].

### *Тромбофилия*

Несмотря на тромбоцитопению и сниженное содержание про- и антикоагулянтных белков, при циррозе печени сохраняется гемостатический баланс с отсутствием склонности к кровотечениям или тромбозам за счет гиперактивности тромбоцитов и повышения уровня фактора Виллебранда [26, 27]. Однако это хрупкое равновесие может легко склониться в сторону прогеморрагического или протромботического фенотипов.

Гиперкоагуляция, включающая дисбаланс в соотношениях фактор Виллебранда/ADAMTS13 и фактор VIII/протеин С, а также гиперактивность тромбоцитов, повышенная способность к генерации тромбина и сниженный фибринолиз [28-30], увеличивают риск тромботических осложнений у пациентов с циррозом печени. В популяционных исследованиях было показано, что риск тромботических/тромбоэмболических осложнений при циррозе, по меньшей мере, такой же, как в общей популяции [26]. У госпитализированных пациентов с циррозом частота венозных тромбоэмболий составила 1,2-7% [31], тогда как у больных без патологии печени либо с легкими и среднетяжелыми видами её патологии венозные тромбоэмболии встретились у 2,7, 2,4 и 0,9 на 100 выписанных пациентов соответственно [32]. По другим данным, риск венозных тромбоэмболий при циррозе увеличен в 1,7 раза по сравнению с больными без цирроза [33], показатели тромбоэмболических событий достигали в этих случаях 561,1 и 249,7 на 10 000 человеко-лет соответственно [34]. Десятилетний риск венозных тромбоэмболий при циррозе печени был выше (2,5 %), чем в контроле (1,7 %) [35].

Данные о взаимосвязи с ТБВ показателей фактор VIII/протеин С и фактор II/протеин С, а также протеинов С, S, антитромбина III, ингибитора активатора плазминогена-1, показателей резистентности к тромбомодулину, маркеров фибринолиза в системном и портальном кровотоке носят при циррозе печени противоречивый характер [14, 36-38]. Предполагается, что на фоне цирроза гиперфункция тромбоцитов, соотношение ADAMTS-13/фактор Виллебранда и уровень D-димера крови связаны с ТБВ [9, 39-41]. По нашим данным, ТБВ в случаях цирроза печени был ассоциирован с показателями среднего объема тромбоцитов более 8,9 фл (ОШ 5,38; 95 % ДИ 1,95-14,84) [42].

Роль наследственных тромбофилий в развитии ТБВ изучается [12, 43, 44]. Существует мнение, что при циррозе печени ТБВ не связан с мутациями в генах протромбина и фактора V [12]. По другим данным, тромбофилические генетические дефекты могут играть роль в патогенезе ТБВ [45]. Так, мутации генов фактора V Лейден *G1691A*, протромбина *G20210A*, ингибитора активатора плазминогена-1 *4G-4G* и метилентетрагидрофолатредуктазы *C677T* на фоне цирроза чаще

встречались у пациентов с ТБВ по сравнению с лицами без тромбоза [43, 45-47]. Наличие неблагоприятного аллеля гена *G20210A* протромбина у больных ТБВ сочеталось с увеличением содержания фактора II, соотношений фактор II/D-димер и фактор II/протеин С [46]. Вместе с тем, четкие рекомендации о необходимости тестирования на тромбофилии больных с ТБВ отсутствуют, хотя иногда считают необходимым проводить скрининг на генетические тромбофилии у больных циррозом печени и ТБВ [1-4].

В целом, распространенность тромбофилических аномалий (дефицита протеина S, протеина C, антипротромбина III, мутаций гена протромбина *G20210A*, фактора V Лейден *G1691A*, антикардиолипидных антител и др.) может достигать у больных ТБВ на фоне цирроза 5-16 % [48, 49].

### *Повреждение эндотелия*

Роль эндотелиальной дисфункции в развитии ТБВ изучена мало. Повреждение эндотелия на фоне предшествующей абдоминальной хирургии, спленэктомии, портосистемного шунтирования может быть фактором риска, хотя развивающееся на фоне этих процедур изменение портального кровотока также способствует образованию тромбов [18, 21].

### *Эндотоксемия*

При патологии печени часто наблюдаются бактериальная транслокация и эндотоксемия как результат нарушений кишечного барьера. Бактериальная инфекция способна повышать портальное давление, а эндотоксемия — активировать коагуляционный каскад в воротной вене [50]. Применение эноксапарина снижало при циррозе печени бактериальную транслокацию благодаря улучшению кишечной микроциркуляции, уменьшению повреждения энтероцитов и сопровождалось уменьшением частоты ТБВ [51].

### *Тяжесть цирроза печени*

Развитие ТБВ обычно связано с тяжелым поражением печени (класс С по Child-Pugh), тромбоцитопенией, осложнениями портальной гипертензии и их предшествующим лечением (эндоскопическая склеротерапия варикозных вен, спленэктомия, операции шунтирования), с наличием гепатоцеллюлярной карциномы [8, 9, 11, 16]. Повышенный риск ТБВ был связан со степенью расширения вен пищевода ( $p = 0,01$ ), протромбиновым временем ( $p = 0,002$ ) [12], низким количеством тромбоцитов ( $77,4$  против  $111,6 \times 10^9/л$ ;  $p = 0,001$ ), асцитом в анамнезе ( $78,9\%$  против  $59,2\%$ ,  $p = 0,009$ ), классом Child-Pugh ( $p = 0,04$ ), кровотечением из вен пищевода в анамнезе ( $47,4\%$  против  $29,1\%$ ;  $p = 0,003$ ), с длительностью нахождения больного в листе ожидания ( $8,5$  против  $4,8$  месяца;  $p = 0,002$ ) [52]. По нашим данным, ТБВ в случаях цирроза был ассоциирован с показателями шкалы Child-Pugh более 9 баллов (ОШ 3,99; 95 % ДИ 1,59-9,98) и количеством тромбоцитов менее  $56 \times 10^9/л$  (ОШ 7,67; 95 % ДИ 2,33-25,26) [42]. Мета-анализ показал, что классы В и С по Child-Pugh, высокие значения шкалы MELD, тромбоцитопения, асцит и высокие градации расширения вен пищевода

предсказывали появление ТБВ при циррозе печени [9]. Связь тяжести цирроза с ТБВ отчасти является отражением сниженного портального кровотока.

Ассоциация гепатоцеллюлярной карциномы с ТБВ обусловлена свойственными опухоли протромботическими изменениями (активацией тромбоцитов, усиленной выработкой тромбина, гипофибринолизом, увеличенным уровнем протромботических микровезикул) [53].

## Клиническая картина

ТБВ при циррозе печени часто протекает бессимптомно и обнаруживается случайно при ультразвуковом исследовании (УЗИ) или диагностируется в случаях декомпенсации печеночного процесса [2]. Симптомы ТБВ неспецифичны, включают тошноту, рвоту, легкую боль в животе, диарею, снижение аппетита. Не установлено корреляции между выраженностью клинической картины и характеристиками ТБВ: длительностью, степенью окклюзии, стадией заболевания печени [18].

ТБВ может проявляться или осложняться варикозным кровотечением, ишемией кишечника, портальной билиопатией [17].

Пациенты с ТБВ на фоне цирроза имеют повышенный риск кровотечения из вен пищевода, рецидивных геморрагий, низкой эффективности эндоскопической остановки кровотечения, увеличения шестинедельной смертности [6, 54, 55]. Рецидивы варикозного расширения вен пищевода после их лигирования наблюдались в случаях ТБВ чаще (25,4 и 14,67 %,  $p = 0,03$ ) [54]. ТБВ, как и активное кровотечение при эндоскопии, низкий гематокрит, высокая активность аминотрансфераз и высокий класс по Child-Pugh был предиктором пятидневной неэффективности терапии геморрагий из верхних отделов ЖКТ при циррозе — неконтролируемого или повторного кровотечения, смерти [56].

Истинная частота ишемии и инфаркта кишечника при ТБВ на фоне цирроза не известна [2]. У 67 % больных с нецирротическим ТБВ наблюдались боли в животе, вызванные физической нагрузкой, и признаки ишемии (снижение сатурации слизистой оболочки тонкой кишки) [57]. Случаи инфаркта кишечника у пациентов с циррозом и ТБВ в проспективных исследованиях выявлены не были [16, 58], хотя при распространении тромба в верхнюю брыжеечную вену риск инфаркта кишечника и связанной с ним смертности повышается [2]. Вероятность развития инфаркта кишечника увеличивается при полной окклюзии воротной и верхней брыжеечной вен, однако его риск до настоящего времени не определен. Более редкое возникновение мезентериальной ишемии при циррозе печени объясняется декомпрессией, достигаемой за счет порто-системных коллатералей [3].

ТБВ проявляется также портальной билиопатией, которая характеризуется частичной или полной обструкцией внутри- и внепеченочных желчных протоков, желчного пузыря вследствие их сдавления парахолестистными и парахоледоходальными венозными сплетениями, появляющимися в ответ на тромбоз. Протекает билиопатия бессимптомно или с признаками холестаза, билиарного сладжа, желчнокаменной болезни и даже вторичного билиарного цирроза [59].

## Диагностика

ТБВ часто диагностируется при доплеровском ультразвуковом исследовании у пациентов без симптомов или при возникновении декомпенсации процесса. УЗИ при ТБВ является методом скрининга [1, 4]. Обладает чувствительностью 73-93 %, специфичностью 99 %, положительной прогностической ценностью 86-97 %, отрицательной предсказательной ценностью 98 %, что сопоставимо с ангиографией и компьютерной томографией (90 %, 99 %, 95 % и 97 % соответственно) [20, 60], выявляя гиперэхогенный сигнал в просвете сосуда, расширение воротной вены, отсутствие/снижение кровотока в части или во всем просвете вены, определяет скорость и направление тока крови. Преимущества ультразвуковой доплерографии включают низкую стоимость, доступность, отсутствие облучения. Однако этот метод зависит от опыта оператора, обладает меньшей надежностью при метеоризме, ожирении, частичной окклюзии воротной вены и при распространении тромба на селезеночную и верхнюю брыжеечную вены. По данным УЗИ, трудно отличить мягкие тромбы от злокачественной инвазии воротной вены [17, 20], поэтому после УЗИ рекомендовано проводить визуализационное исследование с контрастным усилением, в том числе для исключения гепатоцеллюлярной карциномы [1-4].

В качестве альтернативы методу УЗИ применяется компьютерная томография (КТ), которая является методом диагностики ТБВ и портальной каверномы [20]. Ультразвуковое исследование надежно обнаруживает тромб в стволе и ветвях воротной вены, КТ позволяет лучше оценить верхнюю брыжеечную, почечные и нижнюю полую вены, наличие портосистемных шунтов, протяженность и распространение тромба на другие вены, лучше выявляет гепатоцеллюлярную карциному и ишемию кишечника. Признаки ТБВ при КТ включают гипозохогенный и гиподенсивный тромб, повышенное затухание кровотока в воротной вене, усиление плотности паренхимы в артериальной фазе и снижение её плотности в портальной фазе. Кальцификация тромба и наличие каверномы указывают на хронический тромбоз [4, 18].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием является альтернативой КТ, однако имеет сниженную четкость при наличии асцита. Оптимально выявляет отклонения кровотока в воротной вене и наличие тромба. Имеет лучший профиль безопасности по сравнению с компьютерной томографией, но ограничена артефактами движения и потока, меньшей доступностью, более высокой стоимостью и техническими проблемами, возникающими у пациентов с имплантированными металлическими устройствами или хирургическими зажимами [4]. Обычно выполняется для повторной визуализации у молодых пациентов с целью уменьшения облучения [17].

КТ, МРТ или биопсия тромба используются для исключения ТБВ, вызванного прорастанием гепатоцеллюлярной карциномы [2]. Исключение опухолевой инвазии воротной вены (12-20% больных гепатоцеллюлярной карциномой) имеет значение для принятия решения о лечении опухоли и определения возможности трансплантации печени [18]. Признаки злокачественной инвазии

включают при этом увеличение диаметра воротной вены, увеличенную контрастность тромба в артериальной фазе, неоваскуляризацию, расстояние от опухоли до тромба, не превышающее 2 см, размер опухоли более 5 см. Критерии A-VENA включают те же критерии, за исключением размера опухоли и дополнительно содержат рекомендацию об использовании для этой цели альфа-фетопротейна в концентрации более 1000 нг/дл. Диагноз злокачественной инвазии может быть поставлен при наличии 3 критериев (100% чувствительность, 94% специфичность, 80% положительная прогностическая ценность и 100% отрицательная прогностическая ценность) [61].

Менее изученный метод — эндоскопическое УЗИ, которое в диагностике ТВВ показало чувствительность 81% и специфичность 93%. Однако, учитывая инвазивный характер процедуры и невозможность окончательно определить наличие гепатоцеллюлярной карциномы или инфаркта брыжейки, метод в диагностическом алгоритме не рекомендуется [20].

В связи с риском развития на фоне ТВВ расширения вен пищевода дополнительно должен выполняться эндоскопический скрининг [17].

## Классификация

Терминология и классификации ТВВ в основном разработаны для пациентов с трансплантацией печени [3]. При оценке спонтанного течения процесса и/или ответа на лечение рекомендуется указывать начальную локализацию и распространение тромба, протяженность/степень обструкции просвета сосуда, вовлеченность внутривенных ветвей, ствола воротной вены, селезеночной и/или верхней брыжеечной вены, хронизацию процесса [1, 3].

Окклюзия просвета вены оценивается как полная (отсутствие просвета), частичная (>50% просвета сосуда) или минимальная (<50% просвета сосуда). Это важно не только для принятия терапевтических решений и оценки реакции на лечение, но и для установления корреляции между локализацией тромбоза и клинической картиной. Так, вовлечение верхней брыжеечной вены может вызвать ишемию кишечника, а тромбоз селезеночной вены — привести к расширению вен фундального отдела желудка [1, 3].

По длительности течения ТВВ классифицируется как недавний и хронический (менее/более 6 месяцев соответственно). Термин «недавний» предпочтительнее термина «острый», поскольку последний подразумевает наличие клинических симптомов, а ТВВ часто протекает бессимптомно, диагностируется случайно, у части пациентов точные сроки начала определить невозможно. При формировании кавернозной трансформации предпочтителен последний термин, однако каверноматоз не является синонимом хронического ТВВ, поскольку возникает в течение 3-5 недель после его начала [1, 3].

При спонтанном течении и/или для оценки ответа на лечение ТВВ классифицируется как прогрессирующий (тромб увеличивается в размерах или наблюдается полная окклюзия), стабильный (нет изменений в размере или степени окклюзии) или регрессивный (уменьшение тромба или степени окклюзии) [1, 3].

## Влияние ТВВ на течение цирроза и прогноз

Особенности течения цирроза печени при наличии ТВВ оцениваются противоречиво [62], всегда трудно определить является ли тромбоз проявлением неблагоприятного течения или причиной прогрессирования цирроза [3]. По данным ряда исследований [12, 13, 16, 58, 63], ТВВ не связан с прогрессированием болезни или увеличением смертности, хотя на этот счет имеется противоположная точка зрения [7, 10, 64, 65].

### *Влияние на выживаемость*

ТВВ ассоциируется с неблагоприятными исходами цирроза печени, увеличивает риск смертности [10, 64]. У пациентов с циррозом и ТВВ определены более низкие показатели однолетней выживаемости (ОШ 0,12; 95% ДИ 0,14-0,75;  $p = 0,008$ ) и сопоставимые показатели трехлетней (ОШ 1,04; 95% ДИ 1,00-1,08;  $p = 0,06$ ), пятилетней (ОШ 1,33; 95% ДИ 0,71-2,48;  $p = 0,38$ ) и десятилетней выживаемости (ОШ 1,24; 95% ДИ 0,79-1,93;  $p = 0,35$ ) [65]. Предполагается, что ТВВ на фоне цирроза определяет не столько краткосрочную, сколько долгосрочную летальность [66].

Существует также мнение, что ТВВ не коррелирует с исходами цирроза печени. Так, через 2 года после развития ТВВ показатели выживаемости в группах с ухудшением/стабилизацией или улучшением процесса составили 84,2 и 60,9% соответственно ( $p > 0,05$ ) [58]. Больные циррозом печени и ТВВ, в отличие от лиц без тромбоза, имели более низкую смертность (отношение рисков (ОР) 0,88; 95% ДИ 0,81-0,96) и сопоставимый риск трансплантации печени (ОР 0,95; 95% ДИ 0,89-1,02) [63]. Трехлетняя выживаемость без трансплантации у больных с ТВВ и без тромбоза составила 100 и 82,8% соответственно, а предиктором выживаемости был показатель MELD, а не факт наличия тромбоза [11, 63]. Кумулятивные показатели выживаемости у пациентов с вирусным циррозом печени не различались в группах с тромбозом и без [16].

### *Влияние на прогрессирование заболевания*

ТВВ индуцирует или усугубляет связанные с портальной гипертензией осложнения: кровотечение, печеночную энцефалопатию, асцит [58, 66, 67]. По данным мета-анализа, ТВВ у больных циррозом печени увеличивал риск функциональной декомпенсации органа (ОШ 2,52; 95% ДИ 1,63-3,89,  $p < 0,001$ ) [64], острого повреждения почек (ОШ 1,75;  $p < 0,001$ ), а также гепаторенального синдрома (ОШ 1,62;  $p < 0,001$ ) [10]. Наличие ТВВ было связано с более длительным временем эндоскопического лечения расширенных вен пищевода [68].

Не исключается, однако, что ТВВ, в отличие от исходных показателей Child-Pugh или MELD, не был связан с прогрессированием цирроза [11]. Вероятность эпизодов печеночной декомпенсации в течение 2 лет в группах с ухудшением или улучшением/стабилизацией ТВВ составила 68,4 и 60,9% соответственно; госпитализации из-за печеночной декомпенсации — 63,2 и 47,8% [58]. Прогрессирование цирроза (вероятность возникновения асцита, печеночной энцефалопатии, варикозного

кровотечения, проявлений гепатоцеллюлярной недостаточности) было связано с возрастом больного (ОР 1,55; 95 % ДИ 1,11-2,17), индексом массы тела (ОР 1,40; 95 % ДИ 1,01-1,95), протромбиновым временем (ОР 0,79; 95 % ДИ 0,70-0,90), уровнем сывороточного альбумина (ОР 0,97; 95 % ДИ 0,94-0,99), расширением вен пищевода (ОР 1,70; 95 % ДИ 1,21-2,38), но не с наличием ТВВ (ОР 1,32; 95 % ДИ 0,68-2,65) [12].

### *Влияние на хирургические аспекты трансплантации печени*

ТВВ, особенно его полный вариант, влияет на частоту осложнений и выживаемость при трансплантации печени и ранее рассматривался как одно из противопоказаний к трансплантации [17].

Интраоперационно диагностируемый ТВВ связан с увеличением времени хирургического пособия, риска тяжелого кровотечения и с длительностью холодовой ишемии трансплантата. При степенях I-III ТВВ (классификация М. А. Yerdel et al., 2000) обычно проводится тромбэктомия и накладывается прямой порто-портальный анастомоз. При сужении просвета воротной вены используется трансплантат из донорской подвздошной вены [17]. В некоторых случаях степеней III и IV ТВВ выполняются сложные методы реконструкции сосудов с использованием мезопортальных «прыгающих трансплантатов» из донорских вен или синтетических сосудистых трансплантатов с созданием порто-кавального шунта или артериализацией воротной вены, однако эти процедуры сопряжены с высоким риском портальной гипертензии после трансплантации [7, 69].

В случаях трансплантации печени от живого донора трансплантаты имеют короткую длину воротной вены, тогда как для формирования анастомоза необходима достаточная длина вены реципиента, что не всегда выполнимо при ТВВ. Поэтому трансплантация печени у пациентов с полным ТВВ от живого донора технически сложнее и характеризуется более высокой смертностью. В случаях полного ТВВ воротная вена может заменена реканализированной пупочной веной, подкожной веной донора или реципиента, а также печеночными венами цирротической печени. При частичном тромбозе исходы операций аналогичны таковым у реципиентов без тромбоза.

### *Влияние на исходы трансплантации печени*

ТВВ оказывает негативное влияние на выживаемость больных после трансплантации печени [58, 66, 67, 70], которая зависит от распространенности тромбоза на момент операции [71]. Показатели тридцатидневной (13 % против 7 %, ОШ 2,29; 95 % ДИ 1,43-3,68;  $p < 0,0001$ ) и однолетней летальности после трансплантации (13,5 % против 9,9 %, ОШ 1,38; 95 % ДИ 1,14-1,66;  $p < 0,0001$ ) у пациентов с ТВВ выше, чем у пациентов без тромбоза [67]. Аналогичные данные в отношении тридцатидневной (10,5 % против 7,7 %) и однолетней (18,8 % против 15,4 %) летальности получены в другом исследовании [8]. Предположительно только полный окклюзионный ТВВ увеличивает одномесячную и однолетнюю смертность после трансплантации [8, 52, 67].

Высокая посттрансплантационная смертность у пациентов с ТВВ наблюдалась только в течение первого года после операции (ОР 1,32;  $p = 0,02$ ) [72].

Наиболее высокие показатели послеоперационной смертности, в том числе ранней (25 %), наблюдались у больных с IV степенью ТВВ (классификация М. А. Yerdel et al., 2000) и были связаны с тяжестью портальной гипертензии [73].

Имеются также данные, что ТВВ не влияет на выживаемость больных после трансплантации и связан с увеличением длительности операции [74]. У пациентов с ТВВ и без тромбоза различия в однолетней (85 % и 86 %) и пятилетней выживаемости (68 % и 73 %) после трансплантации печени отсутствовали [75]. При неокклюзивном ТВВ частота посттрансплантационной смертности была аналогична таковой у больных, не имевших тромбоза [8].

ТВВ после трансплантации печени обычно возникает в месте наложения анастомоза при несоответствии диаметров вен донора и реципиента. Частота его у лиц без предшествующего тромбоза составляет от 0 до 2 %, у пациентов с предшествующим ТВВ — 2-3 % [74]. Появление ТВВ на ранних сроках после операции часто ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [17].

## Заключение

В статье изложены эпидемиологические данные, факторы риска, клинические проявления и особенности диагностического поиска при тромбозе воротной вены на фоне цирроза печени. Показана взаимосвязь тромбоза воротной вены с прогрессированием цирроза, выживаемостью, исходами после трансплантации печени.

### Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией  
**Ягода А. В.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5727-1640>): научное консультирование, редактирование рукописи, утверждение окончательного варианта статьи  
**Корой П. В.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6392-8461>): написание рукописи, редактирование статьи, поиск литературных источников, утверждение финального варианта рукописи  
**Байсаева Л. С.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-4146-3437>): поиск литературных источников, редактирование статьи  
**Дудов Т. Р.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0009-0006-7244-3507>): поиск литературных источников, редактирование 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.  
**Yagoda A. V.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5727-1640>): scientific advice, editing the article, approval of the final version of the manuscript  
**Koroy P. V.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6392-8461>): writing of the manuscript, editing the article, search for literary sources, approval of the final version of the manuscript  
**Baisaeva L. S.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-4146-3437>): search for literary sources, editing the article  
**Dudov T. R.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0009-0006-7244-3507>): search for literary sources, editing the article

## Список литературы/References:

- de Franchis R., Bosch J., Garcia-Tsao G. et al. Baveno VII — Renewing consensus in portal hypertension. *J. Hepatol.* 2022; 76 (4): 959-974. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.022
- EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J. Hepatol.* 2016; 64 (1): 179-202. doi: 10.1016/j.jhep.2015.07.040
- Northup P. G., Garcia-Pagan J. C., Garcia-Tsao G. et al. Vascular liver disorders, portal vein thrombosis, and procedural bleeding in patients with liver disease: 2020 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2021; 73 (1): 366-413. doi: 10.1002/hep.31646
- Simonetto D. A., Singal A. K., Garcia-Tsao G. et al. ACG Clinical Guideline: disorders of the hepatic and mesenteric circulation. *Am. J. Gastroenterol.* 2020; 115 (1): 18-40. doi: 10.14309/ajg.0000000000000486
- Ogren M., Bergqvist D., Bjorck M. et al. Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23,796 consecutive autopsies. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12 (13): 2115-2119. doi: 10.3748/wjg.v12.i13.2115
- Надинская М.Ю., Кодзоева Х.Б., Гуляева К.А. и др. Факторы риска тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом печени разных классов по Child-Pugh. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2023; 33 (2): 45-59. doi: 10.22416/1382-4376-2023-33-2-45-59
- Nadinskaia M. Yu., Kodzoeva Kh. B., Gulyaeva K. A. et al. Risk factors of portal vein thrombosis in patients with different child-pugh classes liver cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2023; 33 (2): 45-59. doi: 10.22416/1382-4376-2023-33-2-45-59 [in Russian]
- Francoz C., Valla D., Durand F. Portal vein thrombosis, cirrhosis, and liver transplantation. *J. Hepatol.* 2012; 57 (1): 203-212. doi: 10.1016/j.jhep.2011.12.034
- Rodriguez-Castro K. I., Porte R. J., Nadal E. et al. Management of non-neoplastic portal vein thrombosis in the setting of liver transplantation: a systematic review. *Transplantation.* 2012; 94 (11): 1145-1153. doi: 10.1097/TP.0b013e31826e8e53
- Pan J., Wang L., Gao F. et al. Epidemiology of portal vein thrombosis in liver cirrhosis: a systemic review and meta-analysis. *Eur. J. Intern. Med.* 2022; 104: 21-32. doi: 10.1016/j.ejim.2022.05.032
- Cool J., Rosenblatt R., Kumar S. et al. Portal vein thrombosis prevalence and associated mortality in cirrhosis in a nationally representative inpatient cohort. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 34 (6): 1088-1092. doi: 10.1111/jgh.14501
- Ferreira N. C., Marinho R. T., Cortez-Pinto H. et al. Incidence, predictive factors and clinical significance of development of portal vein thrombosis in cirrhosis: a prospective study. *Liver Int.* 2019; 39 (8): 1459-1467. doi: 10.1111/liv.14121
- Nery F., Chevret S., Condat B. et al. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study. *Hepatology.* 2015; 61 (2): 660-667. doi: 10.1002/hep.27546
- Noronha Ferreira C., Marinho R. T., Cortez-Pinto H. et al. Incidence, predictive factors and clinical significance of development of portal vein thrombosis in cirrhosis: A prospective study. *Liver Int.* 2019; 39 (8): 1459-1467. doi: 10.1111/liv.14121
- Turon F., Driever E. G., Baiges A. et al. Predicting portal thrombosis in cirrhosis: A prospective study of clinical, ultrasonographic and hemostatic factors. *J. Hepatol.* 2021; 75 (6): 1367-1376. doi: 10.1016/j.jhep.2021.07.020
- Violi F., Corazza G. R., Caldwell S. H. et al. Incidence and recurrence of portal vein thrombosis in cirrhotic patients. *Thromb. Haemost.* 2019; 119 (3): 496-499. doi: 10.1055/s-0038-1676981
- Maruyama H., Okugawa H., Takahashi M. et al. De novo portal vein thrombosis in virus-related cirrhosis: predictive factors and long-term outcomes. *Am. J. Gastroenterol.* 2013; 108 (4): 568-574. doi: 10.1038/ajg.2012.452
- Harding D. J., Perera M. T., Chen F. et al. Portal vein thrombosis in cirrhosis: controversies and latest developments. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21 (22): 6769-6784. doi: 10.3748/wjg.v21.i22.6769
- Shukla A., Giri S. Portal vein thrombosis in cirrhosis. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2022; 12: 965-979. doi: 10.1016/j.jceh.2021.11.003
- Stine J. G., Shah N. L., Argo C. K. et al. Increased risk of portal vein thrombosis in patients with cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Transplant.* 2015; 21: 1016-1021. doi: 10.1002/lt.24134
- Odriozola A., Puente Á., Cuadrado A. et al. Portal vein thrombosis in the setting of cirrhosis: a comprehensive review. *J. Clin. Med.* 2022; 11: 6435. doi: 10.3390/jcm11216435
- Anton A., Campreciós G., Pérez-Campuzano V. et al. The Pathophysiology of portal vein thrombosis in cirrhosis: getting deeper into virchow's triad. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (3): 800. doi: 10.3390/jcm11030800
- Zocco M. A., Di S. E., De C. R. et al. Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development. *J. Hepatol.* 2009; 51 (4): 682-689. doi: 10.1016/j.jhep.2009.03.013
- Stine J. G., Wang J., Shah P. M., Argo C. K., Intagliata N. et al. Decreased portal vein velocity is predictive of the development of portal vein thrombosis: A matched case-control study. *Liver Int.* 2018; 38 (1): 94-101. doi: 10.1111/liv.13500
- Dong G., Huang X. Q., Zhu Y. L. et al. Increased portal vein diameter is predictive of portal vein thrombosis development in patients with liver cirrhosis. *Ann. Transl. Med.* 2021; 9 (4): 289. doi: 10.21037/atm-20-4912
- Xu X., Xu S., Primignani M. et al. Nonselective b-blockers may progress the thrombosis of portal venous system in cirrhotic patients: a retrospective observational study. *Adv. Ther.* 2020; 37 (4): 1452-1463. doi: 10.1007/s12325-020-01250-z
- EASL Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis. *J. Hepatol.* 2022; 76 (5): 1151-1184. doi: 10.1016/j.jhep.2021.09.003
- Turco L., de Raucourt E., Valla D. C. et al. Anticoagulation in the cirrhotic patient. *JHEP Rep.* 2019; 1 (3): 227-239. doi: 10.1016/j.jhepr.2019.02.006
- Blasi A., Patel V. C., Adelmeijer J. et al. Mixed fibrinolytic phenotypes in decompensated cirrhosis and acute-on-chronic liver failure with hypofibrinolysis in those with complications and poor survival. *Hepatology.* 2020; 71 (4): 1381-1390. doi: 10.1002/hep.30915
- Lebreton A., Sinegre T., Lecompte T. et al. Thrombin generation and cirrhosis: state of the art and perspectives. *Semin. Thromb. Hemost.* 2020; 46 (6): 693-703. doi: 10.1055/s-0040-1715102
- Raparelli V., Basili S., Carnevale R. et al. Low-grade endotoxemia and platelet activation in cirrhosis. *Hepatology.* 2017; 65 (2): 571-581. doi: 10.1002/hep.28853
- Omer Sultan M., Farooque U., Inam Khan M. et al. Frequency of venous thromboembolism in patients with liver cirrhosis. *Cureus.* 2020; 12 (8): e9594. doi: 10.7759/cureus.9594
- Barba R., Gonzalez-Gasch A., Joya Seijo D. et al. Venous thromboembolism in patients with liver diseases. *J. Thromb. Haemost.* 2018; 16 (10): 2003-2007. doi: 10.1111/jth.14255
- Ambrosino P., Tarantino L., Di Minno G. et al. The risk of venous thromboembolism in patients with cirrhosis. A systematic review and meta-analysis. *Thromb. Haemost.* 2017; 117 (1): 139-148. doi: 10.1160/TH16-06-0450
- Enger C., Forssen U. M., Bennett D. et al. Thromboembolic events among patients with hepatitis C virus infection and cirrhosis: a matched-cohort study. *Adv. Ther.* 2014; 31 (8): 891-903. doi: 10.1007/s12325-014-0138-4
- Jepsen P., Tapper E. B., Deleuran T. et al. Risk and outcome of venous and arterial thrombosis in patients with cirrhosis: a Danish nationwide cohort study. *Hepatology.* 2021; 74 (5): 2725-2734. doi: 10.1002/hep.32019
- Praktijnjo M., Trebicka J., Carnevale R. et al. VonWillebrand and factor VIII portosystemic circulation gradient in cirrhosis: implications for portal vein thrombosis. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2020; 11 (2): e00123. doi: 10.14309/ctg.0000000000000123
- Ren W., Zhang J., Chen Y. et al. Evaluation of coagulation, fibrinolysis and endothelial biomarkers in cirrhotic patients with or without portal venous thrombosis. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2020; 26: 1076029620982666.
- Zanetto A., Pelizzaro F., Campello E. et al. Severity of systemic inflammation is the main predictor of ACLF and bleeding in patients with

- acutely decompensated cirrhosis. *J. Hepatol.* 2023; 78 (2): 301-311. doi: 10.1016/j.jhep.2022.09.005
39. Quan X., Ye X., Qian S. et al. Portal vein thrombosis associates with high platelet-fibrin clot strength and platelet activation in decompensated cirrhosis: A retrospective study. *Dig. Liver Dis.* 2023; 55 (5): 629-636. doi: 10.1016/j.dld.2022.09.019
  40. Sacco M., Tardugno M., Lancellotti S. et al. ADAMTS-13/von Willebrand factor ratio: A prognostic biomarker for portavein thrombosis in compensated cirrhosis. A prospective observational study. *Dig. Liver Dis.* 2022; 54 (12): 1672-1680. doi: 10.1016/j.dld.2022.06.004
  41. Zanetto A., Campello E., Burra P. et al. Increased platelet ratio in patients with decompensated cirrhosis indicates higher risk of portal vein thrombosis. *Liver Int.* 2023; 43 (1): 155-159. doi: 10.1111/liv.15435
  42. Дудов Т.Р., Байсаева Л.С., Ягода А.В., Корой П.В. Факторы риска тромбоза воротной вены при циррозе печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022; 31 (5, 59): 32.  
Dudov T.R., Baysaeva L.S., Yagoda A.V., Koroy P.V. Risk factors for portal vein thrombosis in liver cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022; 31 (5, 59): 32. [in Russian]
  43. Pasta L., Pasta F., D'Amico M. PAI-1 4G-4G, MTHFR 677TT, V Leiden 506Q, and prothrombin 20210A in splanchnic vein thrombosis: analysis of individual patient data from three prospective studies. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2016; 6 (1): 10-14. doi: 10.1016/j.jceh.2015.11.002
  44. Fortea J. I., Carrera I. G., Puente Á. et al. Portal thrombosis in cirrhosis: role of thrombophilic disorders. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (9): 2822. doi: 10.3390/jcm9092822
  45. Ma S. D., Wang J., Bezinover D. et al. Inherited thrombophilia and portal vein thrombosis in cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 2019; 3 (4): 658-667. doi: 10.1002/rth2.12253
  46. Amitrano L., Guardascione M. A., Ames P. R. et al. Increased plasma prothrombin concentration in cirrhotic patients with portal vein thrombosis and prothrombin G20210A mutation. *Thromb. Haemost.* 2006; 95 (2): 221-223. doi: 10.1160/TH05-08-0555
  47. Colucci G., Tsakiris D. A. Thrombophilia screening revisited: An issue of personalized medicine. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2020; 49 (4): 618-629. doi: 10.1007/s11239-020-02090-y
  48. Delgado M. G., Seijo S., Yepes I. et al. Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 10 (7): 776-783. doi: 10.1016/j.cgh.2012.01.012
  49. Werner K. T., Sando S., Carey E. J. et al. Portal vein thrombosis in patients with end stage liver disease awaiting liver transplantation: outcome of anticoagulation. *Dig. Dis. Sci.* 2013; 58 (6): 1776-1780. doi: 10.1007/s10620-012-2548-y
  50. Mehta G., Gustot T., Mookerjee R. P. et al. Inflammation and portal hypertension — the undiscovered country. *J. Hepatol.* 2014; 61 (1): 155-163. doi: 10.1016/j.jhep.2014.03.014
  51. Villa E., Cammà C., Marietta M. et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology.* 2012; 143 (5): 1253-1260. doi: 10.1053/j.gastro.2012.07.018
  52. Francoz C., Belghiti J., Vilgrain V. et al. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation. *Gut.* 2005; 54 (5): 691-697. doi: 10.1136/gut.2004.042796
  53. Zanetto A., Campello E., Pelizzaro F. et al. Haemostatic alterations in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma: Laboratory evidence and clinical implications. *Liver Int.* 2022; 42 (6): 1229-1240. doi: 10.1111/liv.15183
  54. Amitrano L., Guardascione M. A., Scaglione M. et al. Splanchnic vein thrombosis and variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 24 (12): 1381-1385. doi: 10.1097/MEG.0b013e328357d5d4
  55. Zhang Y., Xu B.-Y., Wang X.-B. et al. Prevalence and clinical significance of portal vein thrombosis in patients with cirrhosis and acute decompensation. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 18 (11): 2564-2572. doi: 10.1016/j.cgh.2020.02.037
  56. D'Amico G., de Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology.* 2003; 38 (3): 599-612. doi: 10.1053/jhep.2003.50385
  57. Harki J., Plompen E. P., van Noord D. et al. Gastrointestinal ischaemia in patients with portal vein thrombosis: a prospective cohort study. *Gastrointest. Endosc.* 2016; 83 (3): 627-636. doi: 10.1016/j.gie.2015.07.013
  58. Luca A., Caruso S., Milazzo M. et al. Natural course of extrahepatic nonmalignant partial portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Radiology.* 2012; 265 (1): 124-132. doi: 10.1148/radiol.12112236
  59. Suárez V., Puerta A., Santos L. F. et al. Portal hypertensive biliopathy: A single center experience and literature review. *World J. Hepatol.* 2013; 5 (3): 137-144. doi: 10.4254/wjh.v5.i3.137
  60. Bach A. M., Hann L. E., K. Brown T. et al. Portal vein evaluation with US: comparison to angiography combined with CT arterial portography. *Radiology.* 1996; 201 (1): 149-154. doi: 10.1148/radiology.201.1.8816536
  61. Sherman C. B., Behr S., Dodge J. L. et al. Distinguishing tumor from bland portal vein thrombus in liver transplant candidates with hepatocellular carcinoma: the A-VENA criteria. *Liver Transplant.* 2019; 25 (2): 207-216. doi: 10.1002/lt.25345
  62. Zanetto A., Garcia-Tsao G. Some answers and more questions about portal vein thrombosis in patients with decompensated cirrhosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 18 (11): 2432-2434. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.004
  63. Berry K., Taylor J., Liou I. W. et al. Portal vein thrombosis is not associated with increased mortality among patients with cirrhosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 13 (3): 585-593. doi: 10.1016/j.cgh.2014.10.010
  64. Stine J. G., Shah P. M., Cornella S. L. et al. Portal vein thrombosis, mortality and hepatic decompensation in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *World J. Hepatol.* 2015; 7 (27): 2774-2780. doi: 10.4254/wjh.v7.i27.2774
  65. Xian J., Tang Y., Shao H. et al. Effect of portal vein thrombosis on the prognosis of patients with cirrhosis without a liver transplant: a systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2021; 100 (16): e25439. doi: 10.1097/MD.00000000000025439
  66. Qi X., Dai J., Yang M. et al. Association between portal vein thrombosis and survival in non-liver-transplant patients with liver cirrhosis: a systematic review of the literature. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2015; 2015: 480842. doi: 10.1155/2015/480842
  67. Zanetto A., Rodriguez-Kastro K. I., Germani G. et al. Mortality in liver transplant recipients with portal vein thrombosis — an updated meta analysis. *Transpl. Int.* 2018; 31 (12): 1318-1329. doi: 10.1111/tri.13353
  68. Dell'Era A., Iannuzzi F., Fabris F. M. et al. Impact of portal vein thrombosis on the efficacy of endoscopic variceal band ligation. *Dig. Liver Dis.* 2014; 46 (2): 152-156. doi: 10.1016/j.dld.2013.08.138
  69. Bhangui P., Lim C., Levesque E. et al. Novel classification of non-malignant portal vein thrombosis: A guide to surgical decision-making during liver transplantation. *J. Hepatol.* 2019; 71 (5): 1038-1050. doi: 10.1016/j.jhep.2019.08.012
  70. Ghabril M., Agarwal S., Lacerda M. et al. Portal vein thrombosis is a risk factor for poor early outcomes after liver transplantation: analysis of risk factors and outcomes for portal vein thrombosis in waitlisted patients. *Transplantation.* 2016; 100 (1): 126-133. doi: 10.1097/TP.0000000000000785
  71. Chen H., Turon F., Hernandez-Gea V. et al. Nontumoral portal vein thrombosis in patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl.* 2016; 22 (3): 352-365. doi: 10.1002/lt.24387
  72. Englesbe M. J., Schaubel D. E., Cai S., Guidinger M. K. Portal vein thrombosis and liver transplant survival benefit. *Liver Transpl.* 2010; 16 (8): 999-1005. doi: 10.1002/lt.22105
  73. Hibi T., Nishida S., Levi D. M. et al. When and why portal vein thrombosis matters in liver transplantation: a critical audit of 174 cases. *Ann. Surg.* 2014; 259 (4): 760-766. doi: 10.1097/SLA.0000000000000252
  74. Sringeri R. Incidental portal vein thrombosis: does it impact the surgical outcomes following liver transplantation? *Liver Transpl.* 2013; 19: S289.
  75. Ravaioli M., Zanello M., Grazi G. L. et al. Portal vein thrombosis and liver transplantation: evolution during 10 years of experience at the University of Bologna. *Ann. Surg.* 2011; 253 (2): 378-384. doi: 10.1097/SLA.0b013e318206818b



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-3-173-180

УДК 616.71-007.234-07:616-006.441-053.81

EDN: EEXQLQ

**К. М. Бадыкова\*<sup>2</sup>, Ю. С. Китаева<sup>1,2</sup>, Е. А. Праскурничий<sup>2,3</sup>**<sup>1</sup>— ФГБУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Россия<sup>2</sup>— ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия<sup>3</sup>— ФGAOU ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

## ОСОБЕННОСТИ ДЕНСИТОМЕТРИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ КОСТНОЙ ТКАНИ У МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

**K. M. Badykova\*<sup>2</sup>, Ju. S. Kitaeva<sup>1,2</sup>, E. A. Praskurnichij<sup>2,3</sup>**<sup>1</sup>— Federal State Budgetary Institution of Higher Professional Education «Urals State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russia<sup>2</sup>— Russian State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia<sup>3</sup>— The Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russia

## Features of Densitometric Assessment of Bone Tissue in Young Patients with Hodgkin's Lymphoma

### Резюме

Лимфома Ходжкина встречается преимущественно у лиц в возрасте от 15 до 45 лет. Применение в качестве патогенетической терапии цитостатических препаратов может вызывать осложнения со стороны опорно-двигательного аппарата, такие как остеопения и остеопороз. На сегодняшний день актуальным остается вопрос применения денситометрического исследования у пациентов молодого возраста.

**Цель.** Изучить особенности денситометрической оценки костной ткани у пациентов молодого возраста с лимфомой Ходжкина. **Материалы и методы.** В исследование включены 63 пациента с установленным диагнозом лимфомы Ходжкина после патогенетической терапии и 30 человек, составляющих группу контроля. Всем пациентам проведено исследование минеральной плотности костной ткани посредством двухэнергетической абсорциометрии в трех областях: проксимальном отделе бедра, шейке бедренной кости и поясничном отделе позвоночника. Также для каждого пациента был подсчитан Z-критерий. С целью выявления оптимальных областей денситометрического измерения применен метод однофакторного регрессионного анализа. **Результаты.** Согласно результатам денситометрии снижение минеральной плотности костной ткани более распространено в исследуемой группе по сравнению с группой контроля. При этом у пациентов с лимфомой Ходжкина минеральная плотность снижается одинаково в проксимальном отделе и шейке бедра. Тем не менее, проявления остеопороза более выражены в шейке бедра, тогда как явления остеопении преобладают в проксимальном отделе. Однако, снижение Z-критерия в поясничном отделе позвоночника наблюдается чаще, чем в шейке и проксимальном отделе бедра. **Заключение.** Ранняя диагностика осложнений со стороны опорно-двигательного аппарата у молодых пациентов позволит проводить своевременную профилактику остеопороза.

**Ключевые слова:** Лимфома Ходжкина, денситометрия, остеопороз, минеральная плотность костной ткани

### 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 01.12.2023 г.

Принята к публикации 04.04.2024 г.

\*Контакты: Ксения Михайловна Бадыкова, e-mail: badykova.gem@gmail.com

\*Contacts: Kseniya M. Badykova, e-mail: badykova.gem@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0004-5049-1626>

**Для цитирования:** Бадькова К. М., Китаева Ю. С., Праскурничий Е. А. ОСОБЕННОСТИ ДЕНСИТОМЕТРИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ КОСТНОЙ ТКАНИ У МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(3): 173-180. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-3-173-180. EDN: EEXQLQ

## Abstract

Hodgkin's lymphoma occurs mainly in people aged 15 to 45 years. The use of cytostatic drugs as pathogenetic therapy can cause complications from the musculoskeletal system, such as osteopenia and osteoporosis. To date, the issue of the use of densitometric examination in young patients remains relevant. **The aim of the work.** To study the features of densitometric assessment of bone tissue in young patients with Hodgkin's lymphoma. **Materials and methods.** The study included 63 patients with an established diagnosis of Hodgkin's lymphoma after pathogenetic therapy and 30 people who make up the control group. All patients underwent a study of bone mineral density by means of two-energy absorptiometry in three areas: the proximal femur, femoral neck and lumbar spine. The Z-criterion was also calculated for each patient. In order to identify the optimal areas of densitometric measurement, the method of one-factor regression analysis was applied. **Results.** According to the results of densitometry, a decrease in bone mineral density is more common in the study group compared with the control group. At the same time, in patients with Hodgkin's lymphoma, mineral density decreases equally in the proximal femur and femoral neck. Nevertheless, the manifestations of osteoporosis are more pronounced in the femoral neck, whereas the phenomena of osteopenia prevail in the proximal region. However, a decrease in the Z-criterion in the lumbar spine is observed more often than in the neck and proximal femur. **Conclusion.** Early diagnosis opens up the possibility of early prevention of osteoporosis in young patients.

**Key words:** *Hodgkin's lymphoma, densitometry, osteoporosis, bone mineral density*

## Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

## Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 01.12.2023

Accepted for publication on 04.04.2024

**For citation:** Badykova K. M., Kitaeva Ju. S., Praskurnichij E. A. Features of Densitometric Assessment of Bone Tissue in Young Patients with Hodgkin's Lymphoma. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(3): 173-180. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-3-173-180. EDN: EEXQLQ

## Введение

Лимфома Ходжкина (ЛХ) является злокачественным новообразованием лимфоидной ткани, основным морфологическим субстратом которого являются малигнизированные В-лимфоциты. Развивается ЛХ преимущественно в возрасте от 15 до 45 лет [1, 2]. На сегодняшний день данное заболевание сравнительно хорошо отвечает на проводимую терапию: стойкой ремиссии достигают более 90 % пациентов [3].

Однако стоит помнить о том, что в терапии ЛХ применяется широкий спектр цитостатических препаратов и глюкокортикостероидов, оказывающих негативное влияние на отдельные органы и системы [4]. Одним из поздних осложнений проводимой противоопухолевой терапии является нарушение костного ремоделирования [5]. Под воздействием патогенетической терапии, включающей аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), возникает нарушение минерального состава вещества кости и изменение ее микроархитектоники, что влечет за собой снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) вплоть до развития остеопороза, в том числе у пациентов молодого возраста [6].

Как известно, остеопороз является заболеванием, при котором нарушаются метаболические процессы в костной ткани, приводящие к снижению физической прочности кости и возникновению переломов даже при минимальной травме [7]. Данное осложнение приводит к снижению качества жизни и инвалидизации пациентов молодого возраста с ЛХ.

Развитие остеопоротического процесса у данной категории пациентов основано на нарушении обменных процессов в костной ткани, приводящих к изменению

костной массы и микроархитектоники, повышению хрупкости кости. В основе сложного механизма снижения МПК лежит нарушение активности остеобластов и остеокластов, определяющее смещение баланса в сторону остеорезорбции. Основным фактором, влияющим на состояние костной ткани у пациентов с ЛХ молодого возраста, является применение цитостатических препаратов и глюкокортикостероидов, которые регулируют активность гормонов и цитокинов, вовлеченных в процессы костного ремоделирования. При этом на дифференцировку остеобластов и остеокластов оказывают влияние медиаторы: остеопротегин (OPG) и лиганд рецептора активатора нуклеарного фактора (RANK) [8]. Взаимодействие лигандов RANK на поверхности остеобластов и остеокластов определяет функции и дифференцировку этих клеток. Влияние OPG заключается в ингибировании этого взаимодействия, индукции снижения активности остеокластов. Нарушение баланса между RANK/OPG лежит в основе развития остеопоротического процесса в костной ткани [8]. Однако, многие механизмы снижения МПК у лиц молодого возраста с ЛХ до сих пор не вполне объяснимы и, вероятно, связаны со снижением образования костной ткани с одной стороны, и повышением резорбционных процессов в кости с другой [6].

В последние годы наблюдается рост травматических повреждений у лиц молодого возраста, однако исследование по распространенности низкоэнергетических переломов у молодых пациентов крайне немногочисленны. Так, в своем исследовании Levine J. и соавторы (2023) продемонстрировали значительную распространенность низкоэнергетических переломов у лиц 25-40 лет [9].

Вопросы ранней диагностики остеопоротических изменений костной ткани имеют важное значение в медико-социальном и экономическом отношении из-за высокой стоимости лечения и реабилитации пациентов после переломов костей [10]. В свою очередь, ЛХ имеет высокую социальную значимость, поскольку заболевание дебютирует преимущественно в молодом и трудоспособном возрасте.

На сегодняшний день подавляющее большинство работ по проблемам остеопороза направлено на изучение его диагностики, профилактики и лечения у пожилых пациентов, тогда как вопросам снижения МПК у лиц молодого возраста уделяется недостаточно внимания. При остеопорозе нет четкой клинической картины, являющейся характерной для данного заболевания, кроме факта об уже свершившемся переломе при минимальной травме [11]. Учитывая факторы риска развития остеопороза, в том числе указание на применение патогенетической терапии у молодых пациентов с ЛХ, необходимо проведение ранней диагностики состояния костной ткани и проведение своевременных профилактических мероприятий снижения МПК. Однако, диагностические особенности остеопоротических изменений у данной категории пациентов молодого возраста в настоящее время не определены.

Таким образом, дальнейшее изучение вопросов патогенеза снижения МПК, а также идентификация факторов риска развития остеопороза у лиц молодого возраста сохраняют свою актуальность.

**Цель исследования:** изучить особенности денситометрической оценки костной ткани у пациентов молодого возраста с лимфомой Ходжкина.

## Материалы и методы

Было проведено одномоментное поперечное исследование, которое включило в себя 63 пациента с установленным диагнозом ЛХ (30 мужчин и 33 женщины, медиана возраста 30 лет), получивших стандартную полихимиотерапию при дополнении последней аутоТГСК (таблица 1). Группу контроля составили 30 здоровых добровольцев (12 мужчин, 18 женщин, медиана возраста 30 лет). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1». От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения в исследование являлись: 1) наличие достоверного диагноза ЛХ (подтвержденные гистологическим и иммуногистохимическим исследованием); 2) наличие показаний для проведения стандартной патогенетической терапии и аутоТГСК. Критериями исключения из исследования были следующие: 1) ревматические и эндокринные заболевания (гиперпаратиреоз, тиреотоксикоз, ревматоидный артрит, системная красная волчанка); 2) заболевания органов пищеварения (синдром мальабсорбции, печеночная недостаточность); 5) онкологические заболевания в анамнезе.

Как видно из таблицы 1, исследуемые группы были сопоставимы по полу, возрасту и индексу массы тела. Диагноз ЛХ был установлен на основании гистологического и иммуногистохимического исследования биоптата лимфатического узла.

В группе пациентов с ЛХ превалировала II стадия заболевания; III и IV стадии наблюдались в меньшем числе случаев. В клиническом статусе пациентов с ЛХ доминировали симптомы опухолевой интоксикации. В соответствии с гистологическим вариантом ЛХ распределение в группе выглядело следующим образом: наибольшее количество пациентов имело вариант нодулярного склероза, в малом количестве были представлены смешанно-клеточный вариант и вариант лимфоидного истощения.

Пациенты с ЛХ при выборе патогенетической терапии нуждаются в индивидуальном подходе и всестороннем изучении основного и сопутствующих заболеваний, а также их комплексной диагностике. По данным нашего исследования, в структуре коморбидности у этой категории пациентов молодого возраста, получивших противоопухолевую терапию по поводу ЛХ, наиболее часто встречаются заболевания сердечно-сосудистой системы и заболевания желудочно-кишечного тракта. Вместе с тем, более половины пациентов не имели какой-либо сопутствующей патологии в дебюте основного заболевания.

Все пациенты исследуемой группы получили стандартную патогенетическую терапию согласно распространенности опухолевого процесса и ответа на проводимую патогенетическую терапию. В первой линии применялись схемы полихимиотерапии АВВД<sup>1</sup>, ВЕАСОРР-14<sup>2</sup>, escВЕАСОРР<sup>3</sup>, СОРДАС<sup>4</sup>. В качестве терапии второй и последующих линий — escВЕАСОРР, ДНАР<sup>5</sup>, гемзар-содержащие схемы<sup>6</sup>, бендамустин, иммунотерапия и другие [1]. Согласно

<sup>1</sup> АВВД (доксорубин 25 мг/м<sup>2</sup> в 1 и 15 дни, блеомицин 10 мг/м<sup>2</sup> в дни 2 и 15, винбластин 6мг/м<sup>2</sup> (суммарно не более 10 мг) в дни 1 и 15, дакарбазин 375мг/м<sup>2</sup> в дни 1 и 15)

<sup>2</sup> ВЕАСОРР-14 (циклофосфан 650 мг/м<sup>2</sup> в день 1, адриабластин 25 мг/м<sup>2</sup> в день 1, вепезид 100 мг/м<sup>2</sup> в дни 1–3, прокарбази 100 мг/м<sup>2</sup> в дни 1–7 или дакарбазин 375 мг/м<sup>2</sup> в день 1, преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> в дни 1–7, блеомицин 10 мг/м<sup>2</sup> в день 8, винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> (суммарно не более 2мг) в день 8)

<sup>3</sup> escВЕАСОРР (циклофосфан 1250 мг/м<sup>2</sup> в день 1, адриабластин 35 мг/м<sup>2</sup> в день 1, вепезид 200 мг/м<sup>2</sup> в дни 1–3, прокарбазин 100 мг/м<sup>2</sup> в дни 1–7 или дакарбазин 375 мг/м<sup>2</sup> в день 1, преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> в дни 1–14, блеомицин 10 мг/м<sup>2</sup> в день 8, винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> (суммарно не более 2мг) в день 8)

<sup>4</sup> СОРДАС (преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> в дни 1-15, винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> (не более 2 мг) в дни 1 и 8, дакарбазин 250 мг/м<sup>2</sup> в дни 1–3, циклофосфамид 500 мг/м<sup>2</sup> в дни 1 и 8)

<sup>5</sup> ДНАР (дексаметазон 40мг в дни 1–4, цитарабин 2000мг/м<sup>2</sup> два раза в сутки на день 2, цисплатин 100мг/м<sup>2</sup> 24-часовой инфузией в день 1)

<sup>6</sup> Гемзар-содержащий протокол IGEV (гемзар 800мг/м<sup>2</sup> в дни 1 и 5, ифосфамид 2000мг/м<sup>2</sup> в дни 1–4, винорельбин 20мг/м<sup>2</sup> в день 1, преднизолон 100мг/м<sup>2</sup> или дексаметазон 40 мг в дни 1–5)

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп  
Table 1. Characteristics of the studied groups.

Характеристики/ Characteristics	Группа пациентов с Лимфомой Ходжкина/ A group of patients with Hodgkin's Lymphoma	Группа контроля/ Control Group	P
Количество пациентов / Number of patients	n=63	n=30	-
<b>Пол / Gender:</b>			
Мужской/Male	30 (48.0%)	12 (40.0%)	0.490
Женский/Female	33 (52.0%)	18 (60.0%)	
Медиана возраста, лет / Median age, years	30 [17;45]	30 [25;38]	1.000
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> / Body Mass Index, kg/m <sup>2</sup>	25 [18;38]	24 [18;33]	0.328
<b>Стадия лимфомы Ходжкина / Stage of Hodgkin's lymphoma:</b>			
II	22 (35.0%)	-	<0.001
III	20 (32.0%)	-	
IV	21 (33.0%)	-	
<b>Симптомы опухолевой интоксикации / Symptoms of tumor intoxication:</b>			
A	22 (35.0%)	-	<0.001
B	41 (65.0%)	-	
<b>Морфологический вариант лимфомы Ходжкина / Morphological variant of Hodgkin's lymphoma:</b>			
Нодулярный склероз / Nodular sclerosis	59 (94.0%)	-	<0.001
Смешано-клеточный / Mixed cellularity	3 (5.0%)	-	
Лимфоидное истощение / Lymphocyte depletion	1 (2.0%)	-	
<b>Хронические заболевания / Chronic diseases:</b>			
Сахарный диабет / Diabetes mellitus	2 (3.0%)	-	
Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта / Chronic diseases of the gastrointestinal tract	3 (5.0%)	2 (7.0%)	p=0.453
Гипертоническая болезнь / Hypertension	6 (10.0%)	3 (10.0%)	
Хронический гастрит / Chronic gastritis	10 (16.0%)	4 (13.0%)	

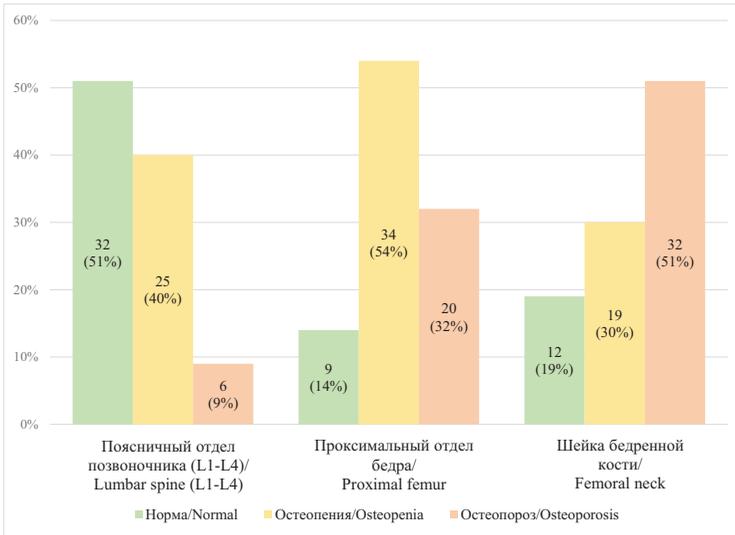
данным клинических рекомендаций, в настоящее время для пациентов с ЛХ, имеющих рефрактерное или рецидивное течение заболевания, показано проведение аутоТГСК [6, 12]. В качестве протокола кондиционирования перед аутоТГСК использовалась схема BEAM<sup>7</sup>. Все пациенты исследуемой группы получили в качестве консолидирующего этапа лечения данный вид терапии. Средняя продолжительность полихимиотерапии составила 10.5 [4; 53] месяцев. На остаточную массу опухоли пациенты с ЛХ лучевую терапию не получали.

Для оценки состояния костной ткани всем пациентам было проведено исследование МПК посредством двухэнергетической абсорциометрии костей на аппарате «HOLOGIC» (Hologic Inc, Bedford, United States) в трех областях: проксимальном отделе бедра, шейке бедренной кости и поясничном отделе позвоночника. Наличие или отсутствие остеопении/остеопороза было оценено в зависимости от уровня снижения минеральной плотности костной ткани по результатам исследования, также рассчитывался Z-критерий (показатель относительно возрастной нормы).

Сбор и систематизация материала, визуальное представление полученных данных было выполнено при

помощи электронных таблиц Microsoft Excel, статистический анализ — посредством языка Питон и его инструментов (Statsmodels.api, Sklearn, Imblearn и Scipy). Для оценки соответствия количественных показателей нормальному распределению применялся критерий Шапиро-Уилка. Дальнейшие вычисления проводились с помощью методов непараметрической статистики, так как по результатам анализа исследуемые данные не имеют нормального распределения. В качестве центра распределения была посчитана медиана, а в качестве показателей вариации — квартили (Me [Q1; Q3]). Для сопоставления несвязанных выборок использован U-критерий Манна-Уитни. Результаты представлены в абсолютных числах с указанием процентов. Данные в группах сравнивались при помощи критерия Хи-квадрат Пирсона, а если число ожидаемых наблюдений было менее 10, то использовался критерий Фишера. Анализ данных выполнен при помощи метода однофакторной логистической регрессии. Выбор метода обусловлен тем, что зависимая переменная является дихотомической, а независимые переменные характеризуются как категориальные, так и количественные признаки. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0.05$ .

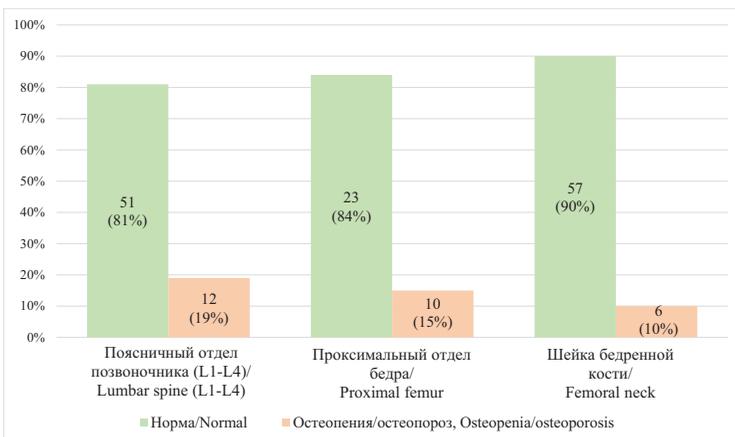
<sup>7</sup> BEAM (кармустин 60 мг/м<sup>2</sup> или ломустин 100 мг/м<sup>2</sup> в день 1, цитарабин 100 мг/м<sup>2</sup> в дни 2–5, этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в дни 2–5, мелфалан 30 мг/м<sup>2</sup> в день 6)



**Рисунок 1.** Распространенность снижения минеральной плотности костной ткани в группе пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших дополнительно к стандартной полихимиотерапии аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток в разных областях измерения

**Figure 1.** The prevalence of decreased bone mineral density in the group of patients with Hodgkin's lymphoma who received autologous hematopoietic stem cell transplantation in addition to standard polychemotherapy in different measurement areas

**Примечание:** все различия по частоте случаев остеопении/остеопороза на основании показателей минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших дополнительно к стандартной полихимиотерапии аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, значимы при  $p < 0,05$   
**Note:** all differences in the incidence of osteopenia/osteoporosis based on bone mineral density indicators in patients with Hodgkin's lymphoma who received autologous hematopoietic stem cell transplantation in addition to standard polychemotherapy are significant at  $p < 0.05$



**Рисунок 2.** Распространенность снижения Z-критерия в группе пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших дополнительно к стандартной полихимиотерапии аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, в разных областях измерения

**Figure 2.** The prevalence of a decrease in the Z-criterion in a group of patients with Hodgkin's lymphoma who received autologous hematopoietic stem cell transplantation in addition to standard polychemotherapy in different measurement areas

**Примечание:** все различия по частоте случаев остеопении/остеопороза на основании показателей Z-критерия у пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших дополнительно к стандартной полихимиотерапии аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, значимы при  $p < 0,05$   
**Note:** all differences in the incidence of osteopenia/osteoporosis based on the Z-criterion in patients with Hodgkin's lymphoma who received autologous hematopoietic stem cell transplantation in addition to standard polychemotherapy are significant at  $p < 0.05$

## Результаты

Нами проведена оценка состояния костной ткани посредством двухэнергетической абсорбциометрии всем пациентам с ЛХ, получившим дополнительно к стандартной полихимиотерапии аутоТГСК, а также всем добровольцам из группы контроля. Результаты исследования представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, значения МПК у пациентов с ЛХ значительно снижены во всех областях измерения по сравнению с группой контроля ( $p \leq 0.05$ ). У пациентов группы ЛХ достоверно чаще показатели Z-критерия снижены до остеопении/остеопороза в поясничном отделе позвоночника ( $p \leq 0.05$ ). В группе контроля снижение данного показателя не отмечено.

Оценка распространенности остеопении/остеопороза у пациентов с ЛХ, получивших дополнительно к стандартной полихимиотерапии аутоТГСК, проведена на основании показателей МПК и Z-критерия в трех областях измерения и представлена на рисунке 1.

Как показано на рисунке 1, снижение МПК наблюдается у 31 пациента (49%) в поясничном отделе позвоночника, из которых у 6 пациентов (9%) — до степени остеопороза и 25 пациентов (40%) — до степени остеопении. Снижение данного показателя в шейке бедренной кости отмечено у 51 пациента (81%), из которых у 32 (51%) — до степени остеопороза и у 19 пациентов (30%) — до остеопении. В области проксимального отдела бедра снижение МПК до остеопении диагностировано у 34 пациентов (54%), до остеопороза — у 20 пациентов (32%). Иными словами, в равной степени происходит снижение МПК у пациентов с ЛХ в двух областях измерения: в проксимальном отделе и шейке бедренной кости. Тем не менее проявления остеопороза в большей степени выражены в шейке бедренной кости, тогда как явления остеопении преобладают в проксимальном отделе бедра.

Нами оценена распространённость остеопении/остеопороза на основании показателей Z-критерия в трех областях измерения у пациентов с ЛХ, получивших дополнительно к стандартной полихимиотерапии аутоТГСК (рисунок 2).

Как показано на рисунке 2, среди пациентов с ЛХ в области шейки бедренной кости снижение Z-критерия выявлено у 6 человек (10%), в проксимальном отделе бедра — у 10 человек (16%), в поясничном отделе позвоночника — у 12 человек (19%). Таким образом, снижение Z-критерия до остеопении/остеопороза в поясничном отделе позвоночника наблюдается на 3% чаще, чем в проксимальном отделе бедра, и на 9% чаще, чем в области шейки бедренной кости.

**Таблица 2.** Параметры минеральной плотности костной ткани у пациентов исследуемых групп  
**Table 2.** Parameters of bone mineral density in patients of the studied groups

Область измерения/ Measuring area		Группа пациентов с Лимфомой Ходжкина/ A group of patients with Hodgkin's Lymphoma	Группа контроля/ Control Group	P
Количество пациентов/ Number of patients		63	30	-
Минеральная плотность костной ткани, г/см <sup>2</sup> / Bone mineral density, g/cm <sup>2</sup>	Шейка бедренной кости/ Femoral neck	0.92 [0.54;1.22]	0.99 [0.98;1.14]	0.003
	Проксимальный отдел бедра/ Proximal femur	0.87 [0.62;1.07]	1.00 [0.95;1.22]	0.001
	Поясничный отдел позвоночника (L1-L4)/ Lumbar spine (L1-L4)	1.01 [0.66;1.18]	1.04 [0.96;1.16]	0.027
Z -критерий/ Z -criterion	Шейка бедренной кости/ Femoral neck	-0,66 [-2.7;2.5]	-0,42 [-1.8;2.6]	0.351
	Проксимальный отдел бедра/ Proximal femur	-0,82 [-2.7;1.9]	-0,36 [-2.3;1.4]	0.333
	Поясничный отдел позвоночника (L1-L4)/ Lumbar spine (L1-L4)	-0.77 [-3.3;1.7]	-0.33 [-2;1.4]	0.030

**Таблица 3.** Определение значимости области денситометрического исследования у пациентов с лимфомой Ходжкина

**Table 3.** Determination of the significance of the area of densitometric examination in patients with Hodgkin's lymphoma

Область измерения/ Measuring area		Группа пациентов с Лимфомой Ходжкина/ A group of patients with Hodgkin's lymphoma	Группа контроля/ Control Group	P
Количество пациентов/ Number of patients		n=63	n=30	-
Шейка бедренной кости/ Femoral neck		0.8 [0.69; 0.95]	0.8 [0.75; 0.92]	0.687
Проксимальный отдел бедра/ Proximal femur		0.87 [0.76; 0.92]	0.91 [0.85; 0.99]	0.014
Поясничный отдел позвоночника (L1-L4)/ Lumbar spine (L1-L4)		1.01 [0.89; 1.14]	1.03 [0.96; 1.07]	0.475

**Таблица 4.** Результаты однофакторной логистической регрессии

**Table 4.** Results of one-factor logistic regression

Область измерения	B	Exp (B) [95% CI]	p	Pseudo R-squ
Шейка бедренной кости/ Femoral neck	0.184	1.202 [0.074, 19.6]	0.897	0.000
Проксимальный отдел бедра/ Proximal femur	5.020	151.411 [3.164,245.634]	0.011	0.062
Поясничный отдел позвоночника (L1-L4)/ Lumbar spine (L1-L4)	0.215	1.24 [0.083, 18.545]	0.876	0.000

Как известно, предпочтительной областью измерения для диагностики снижения МПК у пациентов молодого возраста с ЛХ является поясничный отдел позвоночника и проксимальный отдел бедренной кости [13]. Процессы ремоделирования костной ткани наиболее интенсивно происходят в трабекулярной ткани, из которой преимущественно состоят позвонки и длинные трубчатые кости [13].

С целью выявления оптимальных областей денситометрического измерения для диагностики снижения МПК был применен метод однофакторного регрессионного анализа, представленный в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, измерение МПК в проксимальном отделе бедренной кости показывает статистически значимые различия в измерениях у пациентов из группы с ЛХ и у группы контроля ( $p=0.014$ ). Следовательно, у пациентов с ЛХ риск снижения МПК статистически значимо выше в проксимальном отделе бедра. Другими словами, измерение МПК в проксимальном отделе бедренной кости может служить основанием для подозрения в отношении остеопоротического процесса.

Метод однофакторной логистической регрессии (таблица 4) показал, что снижение уровня МПК

в проксимальном отделе бедренной кости статистически значимо ( $p=0.011$ ) повышает шанс выявления/обнаружения остеопороза.

Как видно из таблицы 4, зависимость значения МПК от области измерения методом двухэнергетической абсорбциометрии имеет достаточную валидность в проксимальном отделе бедренной кости (коэффициент детерминации равен 0.062). Следовательно, у пациентов с ЛХ риск снижения МПК значительно выше в проксимальном отделе бедра.

Таким образом, снижение МПК и Z-критерия оказались более значительными при их определении в области проксимального отдела бедренной кости.

## Обсуждение

Нередко остеопороз рассматривается в качестве заболевания, характерного для людей исключительно старшего возраста, однако данное мнение ошибочно, так как развитие этой болезни встречается также у лиц молодого возраста и зависит от многих факторов, в том числе от генетических, гормональных и алиментарных причин. По данным эпидемиологического исследования выявлено, что снижение МПК диагностируется у 10-30% здоровых детей и подростков [11]. Происходит увеличение количества установленных случаев остеопороза не только среди лиц старшего возраста, но и у молодых людей, в том числе детей.

Представляет проблему также и отсутствие специализированных шкал или опросников для оценки риска развития остеопороза и низкоэнергетических переломов у молодых пациентов, не созданы протоколы диагностики и профилактики. Согласно результатам нашего исследования, снижение МПК выявляется и у людей молодой возрастной группы с частотой 50% и более в разных областях измерения. На сегодняшний день проблема остеопороза у молодых людей, получающих специальное лечение, остается весьма актуальной, так как может привести к ранней инвалидизации молодых пациентов.

Актуальность проблемы остеопороза прослеживается и при оценке прогноза пациентов с ЛХ. Выявлена ассоциативная зависимость денситометрических показателей и области измерения у молодых пациентов с ЛХ. Известно, что у молодых людей достоверная оценка степени развития остеопении/остеопороза основана на измерении МПК позвонков поясничного отдела. Связано это с тем, что ремоделированию в большей степени подвергается губчатая часть кости (позвонки состоят из нее на 95%), а кортикальный слой выражен незначительно [7,13]. При этом в костной ткани еще нет возрастных изменений, обусловленных длительным воздействием физических нагрузок и различных хронических заболеваний, влияющих на кровоснабжение и микроархитектонику кости [14].

В нашем исследовании более чем у 54% молодых пациентов с ЛХ, получивших патогенетическую терапию, диагностируется снижение МПК до остеопении/остеопороза в проксимальном отделе бедренной кости. Как известно, бедренная кость, особенно ее

проксимальный отдел, подвергается самой большой осевой нагрузке. Поэтому в проксимальном отделе бедра более выражен кортикальный слой, представляющий собой плотное и прочное компактное вещество, а губчатая часть состоит из широких анастомозирующих между собой костных балок, располагающихся по линиям в направлении наибольшего механического напряжения, и содержит максимальное количество костной ткани [15]. Данные особенности определяют более высокую прочность бедренной кости, а также объясняют медленное ремоделирование костной ткани в указанной области [13]. Постепенное разряжение костной ткани и наиболее выраженные изменения ее микроархитектоники в области проксимального отдела бедра характерны для людей старшего возраста [14, 15].

Вопрос выбора областей денситометрического измерения для оценки состояния костной ткани у молодых пациентов с ЛХ, в настоящее время изучен недостаточно. Судя по немногочисленным литературным данным, посвященным изучению предикторов снижения минеральной плотности костной ткани и факторам, влияющим на костное ремоделирование у молодых пациентов с ЛХ, проблема требует дальнейшего изучения [6].

Как показало наше исследование, снижение МПК до остеопении/остеопороза широко распространено среди пациентов с ЛХ, получивших противоопухолевую терапию. Несмотря на то, что остеопоротические изменения в области проксимального отдела бедра наиболее характерны для пожилых людей, аналогичные результаты выявлены у молодых пациентов с ЛХ при исследовании костей. Вероятно, это связано с некоторыми патоморфологическими особенностями костной ткани при воздействии широкого спектра специфических и неспецифических факторов, влияющих на процессы костного ремоделирования, у пациентов, получивших противоопухолевую терапию [13, 15]. Таким образом, у молодых пациентов целесообразно исследование МПК поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра, как и у людей старшей возрастной группы.

В целом, формирование единой системы подхода к диагностическому обследованию пациентов с ЛХ, получивших патогенетическое лечение, а также своевременной профилактике и лечению остеопении/остеопороза, является важным условием снижения риска развития низкоэнергетических переломов и сохранения высокого качества жизни среди лиц молодого возраста с ЛХ.

## Заключение

Пациенты молодого возраста с ЛХ значительно чаще имеют снижение денситометрических показателей в области проксимального отдела бедренной кости, что значительно повышает риск развития низкоэнергетических переломов у данной категории пациентов. При этом ранняя диагностика остеопоротических изменений позволит проводить своевременную профилактику данных осложнений и сохранить приемлемый уровень качества жизни у молодых пациентов.

**Вклад авторов:**

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

**Бадькова К. М.** (ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0004-5049-1626>): участие в сборе и анализе данных, интерпретации результатов, разработке концепции и дизайна исследования, обосновании и написании рукописи; автор несет ответственность за все аспекты работы

**Китаева Ю. С.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4092-6305>): участие в сборе и анализе данных, интерпретации результатов, разработке концепции и дизайна исследования, обосновании и написании рукописи, проверке критически важного интеллектуального содержания; автор несет ответственность за все аспекты работы

**Праскурничий Е. А.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9523-5966>): участие в анализе и интерпретации результатов, разработке концепции и дизайна исследования, проверке критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации; автор несет ответственность за все аспекты работы

**Contribution of the authors:**

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication

**Badykova K. M.** (ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0004-5049-1626>): participation in data collection and analysis, interpretation of results, development of the concept and design of the study, justification and writing of the manuscript; the author is responsible for all aspects of the work

**Kitaeva Yu. S.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4092-6305>): participation in data collection and analysis, interpretation of results, development of the concept and design of the study, justification and writing of the manuscript, verification of critical intellectual content; the author is responsible for all aspects of the work

**Praskurnichiy E. A.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9523-5966>): participation in the analysis and interpretation of the results, the development of the concept and design of the study, verification of critical intellectual content, final approval of the manuscript for publication; the author is responsible for all aspects of the work

**Список литературы/References:**

1. Ansell S. M. Hodgkin lymphoma: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology*. 2022; 97(11): 1478-1488. DOI: 10.1002/ajh.26717.
2. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Москва, МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022; 252. Kaprin A. D., Starinsky V. V., Shakhzadova A. O. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Moscow, P. A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIC of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2022; 252 [In Russian].
3. Seam P., Janik J. E., Longo D. L. et al. The Role of Chemotherapy in Hodgkin's Lymphoma. *Cancer*. 2009; 15(2): 150-154. DOI: 10.1097/PPO.0b013e3181a27018.
4. Khan M. N., Khan A. A. Cancer treatment-related bone loss: a review and synthesis of the literature. *Current Oncology*. 2008; 15(1): 30-40. DOI: 10.3747/co.2008.174.
5. Rizzo-li R., Body J.-J., Brandi M.-L. et al. Cancer-associated bone disease. *Osteoporosis International*. 2013; 24(12): 2929-2953. DOI: 10.1007/s00198-013-2530-3.
6. Китаева Ю. С., Праскурничий Е. А. Предикторы снижения минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина, ассоциированные с патогенетической терапией. *Архивъ внутренней медицины*. 2023; 13(1): 36-45. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-36-45. Kitaeva Yu. S., Praskurnichiy E. A. Predictors of a decrease in bone mineral density in patients with Hodgkin's lymphoma associated with pathogenetic therapy. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2023; 13(1): 36-45. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-36-45 [In Russian].
7. Morgan E. F., Unnikrisnan G. U., Hussein A. I. Bone Mechanical Properties in Healthy and Diseased States. *Annual Review of Biomedical Engineering*. 2018; 20: 119-143. DOI: 10.1146/annurev-bioeng-062117-121139.
8. Скворцова Ю. В., Балашов Д. Н., Масчан А. А. Остеопения и остеопороз после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, особенности нарушений костного минерального обмена у детей. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2016; 16(4): 98-106. DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-4-98-106. Skvortsova Yu. V., Balashov D. N., Maschan A. A. Osteopenia and osteoporosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, features of bone mineral metabolism disorders in children. *Issues of hematology, oncology and immunopathology in pediatrics*. 2017; 16(4): 98-106. DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-4-98-106 [In Russian].
9. Levine J., Paull T. Z., Vang S. et al. A Case Series of Young Patients with Low-Energy Femoral Neck Fractures. *Iowa orthopaedic journal*. 2023; 43(1): 145-149.
10. Kemmak A. R., Rezapour A. R., Jahangiri R. et al. Economic burden of osteoporosis in the world: A systematic review. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*. 2020; 54(34):1-8. DOI: 10.34171/mjiri.34.154.
11. Mäkitie O., Zillikens M. C. Early-Onset Osteoporosis Outi. *Calcified Tissue International*. 2022; 110(5): 546-561. DOI: 10.1007/s00223-021-00885-6.
12. Демина Е. А. и др. Лимфома Ходжкина. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. 2018; 9-43. Demina E. A. et al. Hodgkin's lymphoma. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of malignant lymphoproliferative diseases. 2018; 28-43 [In Russian].
13. LeBoff M. S., Greenspan S. L., Insogna K. L. et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2022; 33(10): 2049-2102. DOI: 10.1007/s00198-021-05900-y.
14. Farr J. N., Khosla S. Cellular senescence in bone. *Bone*. 2019; 121: 121-133.
15. Войтович А. В., Анисимова Л. О., Кормильченко В. В. Взгляд на остеопороз с позиций костной морфометрии. *Остеопороз и остеопатии*. 2001; (1): 8-11. Voitovich A. V., Anisimova L. O., Kormilchenko V. V. A look at osteoporosis from the perspective of bone morphometry. *Osteoporosis and osteopathies*. 2001;(1): 8-11 [In Russian].



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-3-181-189

УДК 616.155.36:[616.9:578.834.1]

EDN: FQJELC



А. В. Будневский<sup>1</sup>, С. Н. Авдеев<sup>2</sup>, Е. С. Овсянников<sup>1</sup>, И. А. Савушкина<sup>1</sup>,  
О. Н. Чопоров<sup>1</sup>, В. В. Шишкина<sup>1,3</sup>, А. В. Перцев<sup>\*1</sup>, И. М. Первеева<sup>4</sup>, Н. Г. Алексеева<sup>4</sup>

<sup>1</sup>— Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии, Воронеж, Россия

<sup>2</sup>— Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

<sup>3</sup>— Научно-исследовательский институт экспериментальной биологии и медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, Россия

<sup>4</sup>— Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области Воронежская областная клиническая больница № 1, Воронеж, Россия

## К ВОПРОСУ О РОЛИ ТУЧНЫХ КЛЕТОК И ИХ ПРОТЕАЗ В ТЯЖЕЛОМ ТЕЧЕНИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

A. V. Budnevsky<sup>1</sup>, S. N. Avdeev<sup>2</sup>, E. S. Ovsyannikov<sup>1</sup>, I. A. Savushkina<sup>1</sup>,  
O. N. Choporov<sup>1</sup>, V. V. Shishkina<sup>1,3</sup>, A. V. Pertsev<sup>\*1</sup>, I. M. Perveeva<sup>4</sup>, N. G. Alekseeva<sup>4</sup>

<sup>1</sup>— Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Faculty Therapy, Voronezh, Russia

<sup>2</sup>— Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>3</sup>— Research Institute of Experimental Biology and Medicine, Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Ministry of Health of the Russian Federation, Voronezh, Russia

<sup>4</sup>— State Healthcare Institution "Voronezh Regional Hospital No.1", Voronezh, Russia

## On the Role of Mast Cells and Their Proteases in the Severe COVID-19

### Резюме

В период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 в процессе исследования патогенеза и поиска методов лечения возник вопрос о роли тучных клеток и их протеаз в течении данного заболевания. Цель данной работы — определение значения тучных клеток и их протеаз (химазы и триптазы) в патогенезе COVID-19 тяжелого течения. **Материалы и методы.** В исследование включены 55 пациентов: 29 мужчин (52,7%) и 26 женщин (47,3%) в возрасте 67 [62;71] лет с установленным диагнозом новой коронавирусной инфекции COVID-19 тяжелого течения с летальным исходом. Проводился анализ микропрепаратов аутопсийного материала легких пациентов с COVID-19 с определением представительства тучных клеток и анализом протеазного профиля и дегрануляционной активности. Проведен корреляционный анализ между показателями тучных клеток и клинико-лабораторными данными пациентов. **Результаты.** Обнаружено увеличение количества тучных клеток и их дегрануляционной активности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, ожирением, хронической болезнью почек, ишемической болезнью сердца и острым нарушением мозгового кровообращения. Отмечено истощение процессов дегрануляции триптаза-позитивных тучных клеток по мере увеличения продолжительности заболевания: содержание одиночных триптаза-позитивных тучных клеток (в %) отрицательно коррелирует с продолжительностью заболевания и госпитализации ( $p=0,015$ ,  $r=-0,327$  и  $p=0,006$ ,  $r=-0,368$ , соответственно), содержание фрагментов триптаза-позитивных тучных клеток (в %) положительно коррелирует с продолжительностью госпитализации ( $p=0,007$ ,  $r=0,357$ ). Установлены положительные взаимосвязи уровней свободного билирубина и аланинаминотрансферазы с содержанием одиночных

\*Контакты: Александр Владимирович Перцев, e-mail: Pertsev.vrn@yandex.ru

\*Contacts: Alexander V. Pertsev, e-mail: Pertsev.vrn@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8984-1831>

триптаза-позитивных тучных клеток (на мм<sup>2</sup>) ( $r=0,340$ ,  $p<0,05$  и  $r=0,307$ ,  $p<0,05$ , соответственно), а также одиночных дегранулирующих триптаза-позитивных тучных клеток (на мм<sup>2</sup>) ( $r=0,369$ ,  $p<0,05$  и  $r=0,363$ ,  $p<0,01$ , соответственно), а уровня связанного билирубина с содержанием одиночных триптаза-позитивных тучных клеток (%) ( $r=0,415$ ,  $p<0,05$ ). Уровень кальция сыворотки крови коррелирует с абсолютным общим содержанием одиночных триптаза-позитивных тучных клеток ( $p=0,013$ ,  $r=0,457$ ), а также — дегранулирующих ( $p=0,017$ ,  $r=0,441$ ). Также обнаружена отрицательная корреляция уровня калия с относительным содержанием одиночных триптаза-позитивных тучных клеток без признаков дегрануляции ( $p=0,014$ ,  $r=-0,352$ ). Обнаружены положительные связи уровня общего билирубина на момент поступления и в динамике с содержанием одиночных дегранулирующих химаза-позитивных тучных клеток (на мм<sup>2</sup>) ( $p=0,043$ ,  $r=0,277$  и  $p=0,027$ ,  $r=0,317$ , соответственно). Показатели мочевины при поступлении положительно коррелируют с абсолютным общим содержанием одиночных химаза-позитивных тучных клеток ( $p=0,045$ ,  $r=0,277$ ), а также отдельно с признаками дегрануляции ( $p=0,04$ ,  $r=0,283$ ). Содержание натрия в крови коррелирует с общим содержанием совместно прилежащих химаза-позитивных тучных клеток ( $p<0,05$ ,  $r=0,388$ ), а также с содержанием совместно прилежащих химаза-позитивных тучных клеток с признаками дегрануляции ( $p<0,05$ ,  $r=0,388$ ). **Заключение.** Отмечаются значимые взаимосвязи между показателями тучных клеток и продолжительностями заболевания и госпитализации, наличием сопутствующих заболеваний, уровнями свободного и связанного билирубина, АЛТ, мочевины, общего белка, натрия, калия, кальция крови. Обнаружено увеличение количества тучных клеток и их дегрануляционной активности у пациентов с коморбидностью: хронической сердечной недостаточностью, ожирением, хронической болезнью почек, ишемической болезнью сердца и перенесенным в прошлом острым нарушением мозгового кровообращения. Выявлено истощение процессов дегрануляции триптаза-позитивных тучных клеток по мере увеличения продолжительности заболевания. Наблюдается участие химазы и триптазы тучных клеток в развитии поражения печени и почек у пациентов с COVID-19, что подтверждает их значение в тяжелом течении заболевания и в перспективе может рассматриваться для разработки патогенетической терапии.

**Ключевые слова:** тучные клетки, COVID-19, новая коронавирусная инфекция, химаза, триптаза

### Конфликт интересов

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

### Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 19.02.2024 г.

Принята к публикации 10.04.2024 г.

**Для цитирования:** Будневский А. В., Авдеев С. Н., Овсянников Е. С. и др. К ВОПРОСУ О РОЛИ ТУЧНЫХ КЛЕТОК И ИХ ПРОТЕАЗ В ТЯЖЕЛОМ ТЕЧЕНИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(3): 181-189. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-3-181-189. EDN: FQJELC

### Abstract

During the pandemic of the new coronavirus infection COVID-19 the question about the importance of mast cells and their proteases arose. **The aim** of this study is to determine the role of mast cells and their proteases chymase and tryptase in the pathogenesis of severe COVID-19. **Materials and methods.** The study included 55 patients: 29 male (52,7%) and 26 female (47,3%) aged 67 [62;71] years with severe COVID-19 and fatal outcome. An analysis of postmortem lung biopsies of patients with COVID-19 was carried out, determining the representation of mast cells, protease profile and degranulation activity. A correlation analysis was carried out between mast cell and clinical and laboratory parameters of patients. **Results.** Increased number of mast cells and their degranulation activity were found in patients with chronic heart failure, obesity, chronic kidney disease, coronary heart disease and acute cerebrovascular accident. Degranulation of tryptase-positive mast cells are depleted as the duration of the disease increases: the content of single tryptase-positive mast cells (%) negatively correlates with the duration of the disease and hospitalization ( $p=0,015$ ,  $r=-0,327$  and  $p=0,006$ ,  $r=-0,368$ , respectively), the content of tryptase-positive mast cells fragments (%) correlates with the duration of hospitalization ( $p=0,007$ ,  $r=0,357$ ). Correlations were established between the levels of non-conjugated bilirubin and alanine aminotransferase with the content of single tryptase-positive mast cells (per mm<sup>2</sup>) ( $r=0,340$ ,  $p<0,05$  and  $r=0,307$ ,  $p<0,05$ , respectively), as well as single degranulated tryptase-positive mast cells (per mm<sup>2</sup>) ( $r=0,369$ ,  $p<0,05$  and  $r=0,363$ ,  $p<0,01$ , respectively), and the level of conjugated bilirubin with the content of single tryptase-positive mast cells (%) ( $r=0,415$ ,  $p<0,05$ ). The blood calcium level correlates with the absolute total content of single tryptase-positive mast cells ( $p=0,013$ ,  $r=0,457$ ), as well as degranulated ( $p=0,017$ ,  $r=0,441$ ). A negative correlation was also found between potassium level and the relative content of single non-degranulated tryptase-positive mast cells ( $p=0,014$ ,  $r=-0,352$ ). Correlations were found between the level of total bilirubin at the time of admission and over time with the content of single degranulated chymase-positive mast cells (per mm<sup>2</sup>) ( $p=0,043$ ,  $r=0,277$  and  $p=0,027$ ,  $r=0,317$ , respectively). Urea level upon admission positively correlates with the absolute total content of single chymase-positive mast cells ( $p=0,045$ ,  $r=0,277$ ), as well as degranulated ( $p=0,04$ ,  $r=0,283$ ). The potassium level in the blood correlates with the total content of co-adjacent chymase-positive mast cells ( $p<0,05$ ,  $r=0,388$ ), as well as content of co-adjacent degranulated chymase-positive mast cells ( $p<0,05$ ,  $r=0,388$ ). **Conclusion.** Significant correlations were noted between mast cells parameters and duration of the disease and hospitalization, the presence of comorbidities, unconjugated and conjugated bilirubin, ALT, urea, total protein, sodium, potassium and calcium blood levels. An increase in the number of mast cells and their degranulation activity has been found in patients with comorbidities: chronic heart failure, obesity, chronic kidney disease, ischemic heart disease and previous stroke. The revealed depletion of degranulation processes of tryptase-positive mast cells as the duration of the disease increases indicates their role in lung damage. We noted participation of mast cells and their proteases chymase and tryptase in the development of liver and kidney damage in patients with COVID-19, which confirms their importance in the severe course of the disease and may be considered in the future for the development of pathogenetic therapy.

**Key words:** mast cells, COVID-19, new coronavirus infection, chymase, tryptase

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

### Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 19.02.2024

Accepted for publication on 10.04.2024

**For citation:** Budnevsky A. V., Avdeev S. N., Ovsyannikov E. S. et al. On the Role of Mast Cells and Their Proteases in the Severe COVID-19. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(3): 181-189. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-3-181-189. EDN: FQJELC

АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза, НКИ — новая коронавирусная инфекция, ОПП — острое повреждение почек, ТК — тучные клетки, ФНО-альфа — фактор некроза опухоли альфа, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, COVID-19 — COroNaVirus Disease 2019.

## Введение

В конце 2019г. в Китайской Народной Республике произошла вспышка новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019), которая, распространившись, дала начало пандемии. Поиск актуальных методов диагностики, прогнозирования течения и лечения COVID-19 спровоцировал многочисленные цитологические и гистологические исследования прижизненных и аутопсийных материалов пациентов. Тучные клетки (ТК) вызывают исследовательский интерес, продемонстрировав различные аспекты участия в патогенезе НКИ [1,2].

ТК — это иммунные клетки миелоидного ряда, регулирующие функции других иммунных клеток, привлекающие их в очаг воспаления, секретируя хемокины, а также синтезирующие многочисленные цитокины и протеазы. ТК участвуют в развитии аллергических реакций, инфекционных и воспалительных процессов, патогенезе атеросклероза и инфаркта миокарда, бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких, ожирения и желудочно-кишечных расстройств, многих видов онкологических заболеваний и т.д. [3,4]. Активированные ТК выделяют более 1000 медиаторов, включая гепарин, гистамин, серотонин, хондроитинсульфат А и С, протеазы (химазу, триптазу и карбоксипептидазу А3), интерлейкин-6, интерлейкин-1-бета, интерлейкин-31, интерлейкин-33, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), простагландины D2 и E2, лейкотриены B4 и C4 и т.д., многие из которых связаны с воспалением и цитокиновым штормом, наблюдаемым при COVID-19 [1].

Как известно, основным проявлением COVID-19 является поражение легких, характеризующееся картиной острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [5]. Острое повреждение печеночной ткани встречается по разным данным в 10–65% случаев, и обусловлено как прямым цитопатическим действием вируса на гепатоциты, так и поражением, опосредованным цитокиновым штормом [6]. Кроме того, имеются данные о поражении почек при COVID-19 в 25–50% случаев, в 15% — острого повреждения почек (ОПП) на фоне противоречивых данных о патогенетической роли ТК и их протеаз [7,8].

**Целью** данной работы является определение значения ТК и их протеаз химазы и триптазы в патогенезе COVID-19 тяжелого течения путем оценки дегрануляционной активности ТК в аутопсийном материале легких пациентов в зависимости от клинико-лабораторных характеристик пациентов.

## Материалы и методы

В исследование были включены 55 пациентов: 29 мужчин (52,7%) и 26 женщин (47,3%) в возрасте 67 [62;71] лет с установленным диагнозом COVID-19

тяжелого течения, внебольничной двусторонней полисегментарной пневмонии, острым респираторным дистресс-синдромом, проходивших лечение в отделениях для лечения пациентов с COVID-19 БУЗ ВО «ВГКБСМП № 1» (Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1») и БУЗ ВО ВОКБ № 1 (Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1») с сентября 2021г по июнь 2022г с летальным исходом.

Продолжительность заболевания составила 15 [12; 22,5] дней, продолжительность госпитализации — 9 [5; 14,5] дней. У пациентов в анамнезе были установлены сопутствующие заболевания, представленные в таблице 1. Оценивались показатели биохимического анализа крови взятого при поступлении и последнего при жизни (свободный и связанный билирубин, аспаратаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), глюкоза, креатинин, мочевины, общий белок, электролиты крови (калий, натрий, кальций)).

В исследование не включались пациенты с наличием хронических заболеваний органов дыхания (бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких), хронического бронхита, профессиональных заболеваний легких, наличием других (кроме COVID-19) инфекционных заболеваний легких (пневмоний другой этиологии, туберкулеза и др.), тромбоемболии легочной артерии, онкологических, в том числе онкогематологических, заболеваний, гепатита, цирроза печени, хронической сердечной недостаточности (ХСН) выше IIА стадии по классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко, наличием явлений венозного застоя в малом круге кровообращения, гидроторакса, сахарного диабета 1 и 2 типов, курением в анамнезе, наличием хронической болезни почек (ХБП) (до начала НКИ) с уровнем СКФ менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, а также развившимся острым повреждением почек.

Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО ВГМУ имени Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения РФ (протокол № 8 от 17 ноября 2021 г).

После смерти пациентов в течение 24 часов на базах патологоанатомических отделений БУЗ ВО «ВГКБСМП № 1» и БУЗ ВО ВОКБ № 1 производился забор аутопсийного материала — репрезентативного участка легочной паренхимы. Аутопсийный материал подвергался фиксации в 10% нейтральном забуференном формалине и заливке в парафин с последующим изготовлением срезов толщиной 5 мкм для окрашивания гематоксилином и эозином, и красителем Гимза и ультратонких срезов толщиной 2 мкм для иммуногистохимического анализа. Иммуногистохимическое окрашивание выполняли по стандартному протоколу, выявляя триптазу и химазу ТК. Идентификацию протеаз проводили

**Таблица 1.** Исходные клинические характеристики пациентов с COVID-19, включенных в исследование  
**Table 1.** Baseline clinical characteristics of COVID-19 patients in the study

Клиническая характеристика / Clinical characteristic	Значение / Number
Продолжительность заболевания, дней / Duration of disease, days	15 [12; 22,5]
Продолжительность госпитализации, дней / Duration of hospitalization, days	9 [5; 14,5]
Время до госпитализации, дней / Time to hospitalization, days	7 [4,5; 10]
Сопутствующие заболевания: / Comorbidities:	
Гипертоническая болезнь, n (%) / Arterial hypertension, n (%)	45 (82)
Ишемическая болезнь сердца, n (%) / Coronary artery disease, n (%)	6 (11)
Острое нарушение мозгового кровообращения, острый период n (%) / Acute cerebrovascular accident, acute period, n (%)	6 (11)
Острое нарушение мозгового кровообращения, перенесенное ранее, n (%) / Previous acute cerebrovascular accident n (%)	4 (7)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%) / Congestive heart failure, n (%)	15 (27)
I стадия*/ Stage I*	6 (11)
IIA стадия*/ Stage IIA*	9 (16)
Ожирение, всего, n (%) / Obesity, total, n (%)	14 (25)
I степени/ Class I	11 (20)
II степени/ Class II	1 (2)
III степени/ Class III	2 (4)
Хронический тубулоинтерстициальный нефрит, n (%) / Chronic tubulointerstitial nephritis, n (%)	8 (15)
Хронический гломерулонефрит, n (%) / Chronic glomerulonephritis, n (%)	3 (5)
Хроническая болезнь почек, n (%) (C1-C2 стадии) / Chronic kidney disease, n (%) (C1-C2 stages)	11 (20)
Лекарственная терапия: / Treatment:	
Антикоагулянтная терапия, n пациентов (%) / Anticoagulant therapy, n patients (%)	55 (100%)
Глюкокортикостероиды, n пациентов (%) / Glucocorticosteroids, n patients (%)	53 (96%)
Фавипиравир, n пациентов (%) / Favipiravir, n patients (%)	27 (49%)
Моноклональные антитела, ингибирующие рецепторы ИЛ-6, n пациентов (%) / IL-6 Inhibitors, n patients (%)	16 (29%)
Ингибиторы янус-киназы, n пациентов (%) / Janus Kinase Inhibitors, n patients (%)	2 (4%)
Моноклональные антитела антагонисты ИЛ-6, n пациентов (%) / Monoclonal antibody against IL-6, n patients (%)	2 (4%)
Антиковидная плазма, n пациентов (%) / Convalescent plasma, n patients (%)	2 (4%)

**Примечание:** \* по классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко  
**Note:** \* according to the classification of N.D. Strazhesko and V.Kh. Vasilenko

с помощью первичных мышинных антител Anti-Mast Cell Tryptase antibody (клон AA1, #ab2378, разведение 1:4000) и Anti-Mast Cell Chymase antibody (#ab233103, разведение 1:1000). В качестве вторичных антител применяли козы антикроличьи антитела #AS-R1-HRP, которые визуализировали ImmPACT™ DAB Peroxidase Substrat Kit (#SK-4105) по протоколу, указанному в инструкции. Состояние активации ТК оценивали по количественному представителю триптаза- и химаза-позитивных ТК с оценкой показателей их дегрануляции.

Микропрепараты анализировали на базе научно-исследовательского института Экспериментальной биологии и медицины ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» с помощью микроскопа ZEISS Axio Imager.A2 с обработкой изображений в программе ZEN 2.3 (Carl Zeiss, Germany). ТК подсчитывали на объективе  $\times 40$  с анализом не менее 50 полей зрения. Анализ микропрепаратов включал общий подсчет ТК, с распределением по наличию дегрануляции, а также количественный анализ протеазного профиля (триптаза, химаза) на  $\text{мм}^2$  и в % от общего числа ТК.

Результаты подвергались статистической обработке с помощью программы Jami версия 1.6.23, Австралия. Нормальность распределения данных оценивалась с помощью нормализованных коэффициентов эксцесса и асимметрии, а также критерия Шапиро-Уилка. Корреляционный анализ производился с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Значимыми

считали корреляционные связи при  $p < 0,05$ . Сила связи при  $r = 0,01-0,29$  оценивалась как слабая, при  $r = 0,3-0,69$  как умеренная, при  $r = 0,7-1,0$  как сильная.

## Результаты

Нами проанализированы взаимосвязи между показателями ТК, анамнестическими и клинико-лабораторными показателями.

### ТК и сопутствующие заболевания

Взаимосвязи, установленные для показателей ТК с сопутствующими заболеваниями представлены в таблицах 2 и 3.

### Продолжительность заболевания и госпитализации

Относительное количество одиночных триптаза-позитивных ТК отрицательно коррелирует с продолжительностью заболевания и госпитализации ( $p=0,015$ ,  $r=-0,327$  и  $p=0,006$ ,  $r=-0,368$ , соответственно). Относительное содержание фрагментов триптаза-позитивных ТК положительно коррелирует с продолжительностью госпитализации ( $p=0,007$ ,  $r=0,357$ ). Относительное количество совместно прилежащих триптаза-позитивных ТК без признаков дегрануляции положительно коррелирует с общей продолжительностью заболевания и длительностью госпитализации ( $p=0,02$ ,  $r=0,312$  и  $p=0,016$ ,  $r=0,324$ , соответственно).

**Таблица 2.** Результаты корреляционного анализа наличия сопутствующих заболеваний и показателей триптаза-позитивных ТК в аутопсийном материале легких на мм<sup>2</sup>

**Table 2.** Results of correlation analysis of the presence of concomitant diseases and tryptase-positive mast cells in lung autopsy material per mm<sup>2</sup>

Показатели/ Indicators	Одиночные триптаза+ ТК/ Single tryptase+MCs			Совместно прилежащие триптаза+ ТК / Co-adjacent tryptase + MCs			Фрагменты триптаза+ ТК / Tryptase + MCs fragments	Общее количество триптаза+ ТК / Total Tryptase + MCs
	без дегрануляции / Without degranulation	с дегрануляцией / with degranulation	Всего / Total	без дегрануляции / without degranulation	с дегрануляцией / with degranulation	Всего / Total		
ГБ/ АН	-0,0650	0,1637	0,1068	-0,0603	-0,0269	-0,0479	-0,0325	0,0937
ИБС/ IHD	-0,0899	0,0283	-0,0106	-0,1775	-0,0984	-0,1595	-0,2594	-0,0390
ОНМК острый период / stroke Acute period	0,1172	0,0616	0,0925	0,0796	-0,0486	0,0173	0,0804	0,0932
ОНМК перенесенный (вне острого периода) / Previous stroke (outside the acute period)	-0,0404	0,0221	0,0028	-0,0402	0,0672	0,0130	-0,0817	-0,0024
ХСН (I, IIА)** / CHF (I, IIА)**	0,1968	<b>0,3355*</b>	<b>0,3406*</b>	-0,0775	0,0233	-0,0346	0,0412	<b>0,3180*</b>
Ожирение / Obesity	<b>0,3674*</b>	<b>0,2867*</b>	<b>0,3646*</b>	0,1595	-0,0265	0,0754	0,2507	<b>0,3627*</b>
ХБП (С1 и С2) / CKD (C2 and C2)	0,1489	<b>0,4524*</b>	<b>0,4163*</b>	-0,0115	0,1636	0,0840	0,2020	<b>0,4077*</b>

Примечание: В таблице указан коэффициент корреляции Спирмена.

\*p <0,05; \*\* по классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко

Условные обозначения: ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ХБП — хроническая болезнь почек.

Note: The table shows the Spearman correlation coefficient.

\*p <0,05; \*\* according to the classification of N. D. Strazhesko and V. Kh. Vasilenko

Legends: MCs — mast cells, AH — arterial hypertension, IHD — ischemic heart disease, CHF — chronic heart failure, CKD — chronic kidney disease

**Таблица 3.** Результаты корреляционного анализа наличия сопутствующих заболеваний и показателей химаза-позитивных ТК в аутопсийном материале легких на мм<sup>2</sup>

**Table 3.** Results of correlation analysis of the presence of concomitant diseases and indicators of chymase-positive MCs in lung autopsy material per mm<sup>2</sup>

Показатели/ Indicators	Одиночные химаза+ ТК / Single chymase+ MCs			Совместно прилежащие химаза+ ТК / Co-adjacent chymase + MCs			Фрагменты химаза+ ТК / Chymase + MCs fragments	Общее количество химаза+ ТК / Total chymase + MCs
	без дегрануляции / without degranulation	с дегрануляцией / with degranulation	Всего / Total	без дегрануляции / without degranulation	с дегрануляцией / with degranulation	Всего / Total		
ГБ / АН	-0,0540	0,0082	-0,0072	-0,0073	0,0641	0,0641	0,0641	-0,0030
ИБС/ IHD	0,1567	<b>0,5009*</b>	<b>0,5001*</b>	0,0513	-0,0381	-0,0381	-0,0381	<b>0,4983*</b>
ОНМК острый период / stroke Acute period	0,0925	0,0063	0,0311	0,0365	-0,0476	-0,0476	-0,0476	0,0280
ОНМК перенесенный (вне острого периода) / Previous stroke (outside the acute period)	0,0321	0,1304	0,1279	-0,1405	<b>0,4859*</b>	<b>0,4859*</b>	-0,0381	0,1428
ХСН (I, IIА)**/ CHF (I, IIА)**	0,2168	<b>0,3946*</b>	<b>0,4195*</b>	0,0231	-0,0784	-0,0784	-0,0784	<b>0,4149*</b>
Ожирение / Obesity	0,1973	0,1031	0,1481	0,0678	-0,0678	-0,0678	0,1284	0,1503
ХБП (С1 и С2) / CKD (C2 and C2)	-0,0480	0,0091	-0,0047	0,0634	-0,0301	-0,0301	-0,0301	-0,0067

Примечание: В таблице указан коэффициент корреляции Спирмена.

\*p <0,05; \*\*стадии ХСН указаны по классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко

Условные обозначения: ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ХБП — хроническая болезнь почек.

Note: The table shows the Spearman correlation coefficient.

\*p <0,05; \*\* according to the classification of N. D. Strazhesko and V. Kh. Vasilenko

Legends: MCs — mast cells, AH — arterial hypertension, IHD — ischemic heart disease, CHF — chronic heart failure, CKD — chronic kidney disease

Не обнаружено статистически значимых связей между показателями химаза-позитивных ТК и продолжительностями заболевания и госпитализации.

### ТК и показатели биохимического анализа крови

Обнаруженные статистически значимые связи показателей триптаза-позитивных ТК с некоторыми показателями биохимического анализа крови (таблицы 4 и 5).

Для АСТ статистически значимые связи с показателями ТК не обнаружены. Увеличение АЛТ у исследуемых пациентов не превышало 1,5 норм, а АСТ — не более 2 норм.

Обнаружены положительные взаимосвязи содержания дегранулирующих одиночных химаза-позитивных ТК на мм<sup>2</sup> с уровнем общего билирубина крови на момент поступления и в динамике в последнем прижизненном анализе (p=0,043, r=0,277 и p=0,027, r=0,317, соответственно).

**Таблица 4.** Результаты корреляционного анализа показателей биохимического анализа крови и триптаза-позитивных ТК (на мм<sup>2</sup>) в аутопсийном материале легких.**Table 4.** Results of correlation analysis of biochemical blood tests and tryptase-positive MCs (per mm<sup>2</sup>) in lung autopsy material

Показатели / Indicators	Одиночные триптаза+ ТК без дегрануляции, мм2 / Single tryptase + MCs without degranulation, mm2	Одиночные триптаза+ ТК с дегрануляцией, мм2 / Single tryptase + MCs with degranulation, mm2	Одиночные триптаза+ ТК всего, мм2 / Single tryptase + MCs Total, mm2	Совместно прилежащие триптаза+ ТК без дегрануляции, мм2 / Co-adjacent tryptase + MCs without degranulation, mm2	Совместно прилежащие триптаза+ ТК с дегрануляцией, мм2 / Co-adjacent tryptase + MCs with degranulation, mm2	Совместно прилежащие триптаза+ всего, мм2 / Co-adjacent tryptase + MCs total, mm2	Фрагменты триптаза+ ТК, мм2 / Tryptase + MCs fragments, mm2	Общее количество триптаза+ ТК, мм2 / Total amount of tryptase + MCs, mm2
Свободный билирубин, мкмоль/л, № 1 / Unconjugated bilirubin, μmol/L, No. 1	0,219	<b>0,369*</b>	<b>0,340*</b>	-0,233	-0,268	-0,296	-0,161	0,299
Alanine aminotransferase, Ед/л, № 1 / ALT, Ed/l, No1	0,103	<b>0,363**</b>	<b>0,307*</b>	-0,007	0,070	0,032	-0,042	<b>0,284*</b>
Мочевина, ммоль/л, № 1 / Urea, mmol/l, No. 1	0,020	<b>0,336*</b>	0,255	-0,052	<b>0,290*</b>	0,121	0,090	0,252
Мочевина, ммоль/л, № 2 / Urea, mmol/l, No. 2	0,129	<b>0,414**</b>	<b>0,359*</b>	0,067	0,033	0,057	0,014	<b>0,334*</b>
Глюкоза, ммоль/л, № 1 / Glucose, mmol/l, No. 1	0,084	0,056	0,074	<b>0,288*</b>	0,235	<b>0,292*</b>	0,165	0,102

Примечание: В таблице указан коэффициент корреляции Спирмена.

\*p < 0,05, \*\*p < 0,01; № 1 — анализ, взятый сразу после поступления в стационар, № 2 — последний анализ

Note: The table shows the Spearman correlation coefficient.

No. 1 — blood test taken upon admission No. 2 — patients' last blood test

**Таблица 5.** Результаты корреляционного анализа показателей биохимического анализа крови и триптаза-позитивных ТК (%) в аутопсийном материале легких.**Table 5.** Results of correlation analysis of biochemical blood tests and tryptase-positive MCs (%) in lung autopsy material.

Показатели / Indicators	Одиночные триптаза+ ТК без дегрануляции, % / Single tryptase + MCs without degranulation, %	Одиночные триптаза+ ТК с дегрануляцией, % / Single tryptase + MCs with degranulation, %	Одиночные триптаза+ ТК всего, % / Single tryptase + MCs total, %	Совместно прилежащие триптаза+ ТК без дегрануляции, % / Co-adjacent tryptase + MCs without degranulation, %	Совместно прилежащие триптаза+ ТК с дегрануляцией, % / Co-adjacent tryptase + MCs with degranulation, %	Совместно прилежащие триптаза+ всего, % / Co-adjacent tryptase + MCs total, %	Фрагменты триптаза+ ТК, % / Tryptase + MCs fragments, %
Свободный билирубин, мкмоль/л, № 1 / Unconjugated bilirubin, μmol/L, No. 1	-0,055	0,242	<b>0,381*</b>	-0,209	-0,195	-0,265	<b>-0,387*</b>
Свободный билирубин, мкмоль/л, № 2 / Unconjugated bilirubin, μmol/L, No. 2	-0,014	0,082	0,178	0,019	0,156	0,105	<b>-0,379*</b>
Связанный билирубин, мкмоль/л, № 2 / Conjugated bilirubin, μmol/L, No. 2	0,027	0,136	<b>0,415*</b>	-0,119	-0,060	-0,131	<b>-0,382*</b>
Креатинин, мкмоль/л, № 1 / Creatinine, μmol/L, No1	<b>-0,293*</b>	0,189	-0,208	-0,017	<b>0,306*</b>	0,170	0,193
Мочевина, ммоль/л, № 1 / Urea, mmol/l, No. 1	<b>-0,317*</b>	0,268	-0,068	-0,093	0,233	0,076	0,043

Примечание: В таблице указан коэффициент корреляции Спирмена.

\*p < 0,05; № 1 — анализ, взятый сразу после поступления в стационар, № 2 — последний анализ

Note: The table shows the Spearman correlation coefficient. No. 1 — blood test taken upon admission No. 2 — patients' last blood test

Показатели мочевины при поступлении положительно коррелируют с абсолютным общим содержанием одиночных химаза-позитивных ТК (p=0,045, r=0,277), а также отдельно с признаками дегрануляции (p=0,04, r=0,283).

Для показателей общего билирубина, свободного билирубина (накануне смерти), связанного билирубина, АЛТ (накануне смерти), креатинина, глюкозы (накануне

смерти) статистически значимые корреляционные связи с показателями триптаза-позитивных ТК на мм<sup>2</sup> не выявлены.

Для показателей общего билирубина, связанного билирубина (при поступлении), АЛТ, креатинина (накануне смерти), глюкозы статистически значимые корреляционные взаимосвязи с показателями триптаза-позитивных ТК (в %) не выявлены.

Обнаружены положительные взаимосвязи между уровнем общего белка крови и показателями ТК. Уровень общего белка крови положительно коррелирует с абсолютным общим количеством триптаза-позитивных ТК ( $p=0,01$ ,  $r=0,353$ ), одиночных триптаза-позитивных ТК ( $p=0,013$ ,  $r=0,340$ ) и одиночных дегранулирующих триптаза-позитивных ТК ( $p=0,004$ ,  $r=0,349$ ).

Содержание натрия в крови положительно коррелирует с общим содержанием совместно прилежащих химаза-позитивных ТК ( $p<0,05$ ,  $r=0,388$ ), а также с содержанием совместно прилежащих химаза-позитивных ТК с признаками дегрануляции ( $p<0,05$ ,  $r=0,388$ ).

Уровень кальция крови положительно коррелирует с абсолютным количеством одиночных триптаза-позитивных ТК с признаками дегрануляции ( $p=0,017$ ,  $r=0,441$ ), а также с абсолютным количеством одиночных триптаза-позитивных ТК ( $p=0,013$ ,  $r=0,457$ ). Уровень калия крови отрицательно коррелирует с относительным содержанием одиночных триптаза-позитивных ТК без признаков дегрануляции ( $p=0,014$ ,  $r=-0,352$ ).

Многообразие установленных взаимосвязей делает целесообразным проведение многофакторного анализа. В ходе дальнейшей работы планируется создание уравнения множественной регрессии с учетом наиболее значимых показателей и представление полученной модели.

## Обсуждение

Нами обнаружено увеличение количества ТК и их дегрануляционной активности у пациентов с ХСН, ожирением, ХБП, ИБС и перенесенным в прошлом ОНМК. Общность обнаруженных положительных корреляционных взаимосвязей общего количества химаза-позитивных ТК, а также одиночных химаза-позитивных ТК с признаками дегрануляции с наличием у пациентов ИБС, а также количества совместно-прилежащих химаза-позитивных ТК суммарно и с признаками дегрануляции с наличием перенесенного ОНМК может быть обусловлена участием данной протеазы в развитии атеросклероза. Известно, что ТК могут участвовать в метаболизме липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) через стимулирование их фагоцитоза макрофагами. Активированные ТК могут метаболизировать липопротеины высокой плотности (ЛПВП), вызывая деградацию аполипопротеинов ЛПВП. Когда ЛПВП разрушаются ТК в интима сосуда, теряется способность выхода холестерина из макрофагов. Таким образом, ТК могут участвовать в формировании атеросклеротических бляшек в сосудах [3]. Кроме того, ТК участвуют в процессах воспаления посредством цитокинов и хемокинов, вызывая инфильтрацию сосудистой стенки Т-клетками и макрофагами, стимулируют миграцию гладкомышечных клеток из среднего слоя в интиму сосуда через синтез факторов роста, а фактор роста тромбоцитов способствует формированию явлений микротромбоза [3]. Многие авторы указывают на участие ТК в развитии ИБС, в том числе инфаркта миокарда [9]. Принимая во внимание, что одной из основных причин ХСН является ИБС, указанными выше

механизмами можно обосновать и наличие корреляций показателей ТК с наличием ХСН.

ТК стимулируют экспрессию воспалительных цитокинов Th1-клетками, которые активируют адипоциты, продуцируют протеазы для стимуляции ангиогенеза и адипогенеза в жировых тканях [5]. В ходе проведения эксперимента исследователи обнаружили увеличение количества ТК с преобладанием дегранулированных в ткани тимуса крыс с ожирением, что связали с повышением провоспалительной активности при ожирении и предположили, что в условиях избыточного потребления жиров с пищей возникает специфическая адаптивная реакция организма, рост активности фосфолипазы, направленной на повышение деградации липидов, в частности фосфолипидов мембраны клеток, что усиливает процесс дегрануляции [10].

Учитывая полученные корреляционные связи показателей ТК с продолжительностями заболевания и госпитализации в нашей работе, можно предположить об истощении процессов дегрануляции триптаза-позитивных ТК по мере течения заболевания, исходя из уменьшения общего количества одиночных триптаза-позитивных ТК по мере увеличения продолжительности заболевания и госпитализации, увеличения доли ТК без признаков дегрануляции (вероятно, за счет уменьшения процента дегранулирующих) и фрагментов триптаза-позитивных ТК.

Нами обнаружены положительные связи уровня свободного билирубина и АЛТ с количеством триптаза-позитивных ТК и их дегрануляционной активностью. Кроме того, относительное содержание одиночных триптаза-позитивных ТК положительно коррелирует с уровнем связанного билирубина. Абсолютное содержание одиночных химаза-позитивных ТК также однонаправленно изменяется с уровнем общего билирубина. Ранее Masubuchi S. и соавторы (2013) в эксперименте с хомяками на фоне применения ингибитора химазы обнаружили ослабление синдрома синусоидальной обструкции, который выражается в том числе повышением уровня общего билирубина и АЛТ [11].

Известно, что наличие рецепторов ангиотензин-превращающего фермента типа 2 (АПФ2) обуславливает прямое поражение печени при COVID-19 [6]. Обнаружено внелегочное присутствие SARS-CoV-2 в печени, что связано с повышенной экспрессией АПФ2 преимущественно в холангиоцитах по сравнению с гепатоцитами. Нами не оценивались корреляционные взаимосвязи показателей ТК с уровнями гамма-глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы, в связи с чем оценить выраженность синдрома холестаза не предоставляется возможным. Нарушение белково-синтетической функции печени зарегистрировано не было. Не исключается роль гепатотоксичности некоторых препаратов, применяемых при НКИ. Некоторые авторы предполагают, что основным механизмом поражения печени является системное высвобождение цитокинов, доказательством чего является связь поражения печени с лимфоцитопенией и уровнем СРБ. Пациенты со значительным повышением уровня АЛТ часто имеют высокие уровни СРБ, D-димера, ферритина и ИЛ-6 [12]. Ввиду того, что

в нашей работе обнаружены взаимосвязи показателей ТК в легких с показателями нарушения функции печени, то, вероятно, речь идет о механизме, опосредованном системным воздействием провоспалительных цитокинов.

Нами обнаружены положительные взаимосвязи общего содержания триптаза-позитивных ТК, а также одиночных триптаза-позитивных ТК с признаками дегрануляции с наличием ХБП. Обнаружена однонаправленная взаимосвязь уровней креатинина и мочевины с дегрануляционной активностью химаза-позитивных ТК. Имеются данные о том, что в основе патогенеза поражения почек лежат иммунологические нарушения, которые запускают реакции цитокинового каскада [7]. Обнаружено значительное увеличение содержания интерлейкинов 6 и 8, и ФНО-альфа, которые синтезируются в том числе ТК, у пациентов ХБП по сравнению с контролем [7]. Известно, что интерлейкин-8 опосредует повреждение почек, повышая проницаемость клубочков и вызывая протеинурию. Интерлейкин-6 стимулирует пролиферацию мезангиальных клеток, способствуя прогрессированию гломеруллопатии. Кроме того, в повреждении клубочков почек может играть роль ФНО-альфа [13].

Поражение почек при COVID-19 обусловлено несколькими механизмами: инфицированием эпителия почечных канальцев и подоцитов через рецепторы АПФ2, повреждением почек провоспалительными цитокинами при развитии цитокинового шторма, проведением искусственной вентиляции легких (ИВЛ), ишемией вследствие SARS-Cov-2-индуцированного септического шока, гипоперфузией и высоким уровнем ангиотензина II, микротромбозом и некоторыми другими механизмами [14]. Полученные нами результаты относительно активности химаза-позитивных ТК противоречат исследованию Madjene L. C. и соавторов (2020), в котором сообщается о мощной противовоспалительной функции мышинной протеазы 4 ТК (функционального аналога химазы ТК человека) при ишемическом повреждении почек — основной причине ОПП [8].

В настоящем исследовании получено, что уровень кальция крови положительно коррелирует с количеством триптаза-позитивных ТК и их дегрануляционной активностью. Полученные результаты согласуются с известными данными о роли кальция как активатора дегрануляции ТК, что ранее было доказано экспериментально [15]. Обнаруженные корреляции уровня натрия крови с дегрануляционной активностью и межклеточным взаимодействием химаза-позитивных ТК, а также отрицательные корреляции уровня калия с относительным содержанием одиночных триптаза-позитивных ТК без признаков дегрануляции остаются труднообъяснимыми и требуют дальнейших исследований.

## Заключение

Отмечаются значимые взаимосвязи между показателями тучных клеток и клинико-лабораторными и анамнестическими данными пациентов: продолжительностью заболевания и госпитализации, наличием

сопутствующих заболеваний, а также некоторыми показателями биохимического анализа крови (свободным и связанным билирубином, АЛТ, мочевиной, общим белком, натрием, калием, кальцием). Обнаружено увеличение количества ТК и их дегрануляционной активности у пациентов с ХСН, ожирением, ХБП, ИБС и перенесенным в прошлом ОНМК, что может свидетельствовать о повышенном риске развития цитокинового шторма у пациентов с данными сопутствующими заболеваниями.

Выявленное истощение процессов дегрануляции триптаза-позитивных ТК по мере увеличения продолжительности заболевания свидетельствует об их роли в поражении легочной ткани. Кроме того, наблюдается участие тучных клеток, а именно их протеаз химазы и триптазы, в развитии поражения печени и почек у пациентов с COVID-19, что подтверждает их важное значение в тяжелом течении новой коронавирусной инфекции COVID-19.

### Вклад авторов:

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

**Будневский А. В.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-000211712746>): разработка концепции и дизайна, научное консультирование, проверка интеллектуального содержания, редактирование текста, окончательное утверждение для публикации рукописи. Автор согласен быть ответственным за все аспекты работы

**Авдеев С. Н.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-000259992150>): научное консультирование, проверка интеллектуального содержания, редактирование текста, окончательное утверждение для публикации рукописи. Автор согласен быть ответственным за все аспекты работы

**Овсянников Е. С.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8545-6255>): статистическая обработка материала, интерпретация данных, редактирование текста, научное консультирование. Автор согласен быть ответственным за все аспекты работы

**Савушкина И. А.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6988-1369>): сбор материала, анализ и интерпретация данных, написание текста, подготовка к публикации. Автор согласен быть ответственным за все аспекты работы

**Чопоров О. Н.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3176-499X>): статистическая обработка материала, интерпретация данных, редактирование текста, научное консультирование. Автор согласен быть ответственным за все аспекты работы

**Шишкина В. В.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9185-4578>): редактирование текста, научное консультирование, анализ препаратов. Автор согласен быть ответственным за все аспекты работы

**Перцев А. В.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8984-1831>): сбор материала, редактирование текста. Автор согласен быть ответственным за все аспекты работы

**Первеева И. М.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5712-9302>): сбор материала, редактирование текста. Автор согласен быть ответственным за все аспекты работы

**Алексеева Н. Г.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3357-9384>): анализ препаратов, сбор материала. Автор согласен быть ответственным 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

**Budnevsky A. V.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-000211712746>): concept and design development, scientific consulting, intellectual content review, text editing, final approval before publication. The author agrees to be responsible for all aspects

**Avdeev S. N.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-000259992150>): scientific consulting, intellectual content review, text editing, final approval before publication. The author agrees to be responsible for all aspects

**Ovsyannikov E. S.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8545-6255>): statistical processing of data, analysis of results, text editing, scientific consulting. The author agrees to be responsible for all aspects

**Savushkina I. A.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6988-1369>): data collecting and processing, analysis of results, text writing, preparation for publication. The author agrees to be responsible for all aspects

**O. N. Choporov** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3176-499X>): statistical processing of data, analysis of results, text editing, scientific consulting. The author agrees to be responsible for all aspects

**Shishkina V. V.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9185-4578>): text editing, scientific consulting, histological analysis. The author agrees to be responsible for all aspects.

**Pertsev A. V.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8984-1831>): data collecting, text editing. The author agrees to be responsible for all aspects.

**Perveeva I. M.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5712-9302>): data collecting, text editing. The author agrees to be responsible for all aspects.

**Alekseeva N. G.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3357-9384>): histological analysis, data collecting. The author agrees to be responsible for all aspects.

## Список литературы/ References:

1. Brock I., Maitland A. Mast Cells and COVID-19: a case report implicating a role of mast cell activation in the prevention and treatment of Covid-19. *Journal of Vaccines and Vaccination*. 2021; 36-39. doi: 10.21203/rs.3.rs-330667/v2.
2. Будневский А. В., Авдеев С. Н., Овсянников Е. С., и др. Роль тучных клеток и их протеаз в поражении легких у пациентов с COVID-19. *Пульмонология*. 2023;33(1):17-26. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-1-17-26>
3. Budnevsky A. V., Avdeev S. N., Ovsyannikov E. S., et al. The role of mast cells and their proteases in lung damage associated with COVID-19. *PULMONOLOGIYA*. 2023;33(1):17-26. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-1-17-26> [in Russian]
4. Kovanen P. T. Mast Cells as Potential Accelerators of Human Atherosclerosis-From Early to Late Lesions. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep 11;20(18):4479. doi: 10.3390/ijms20184479.
5. Bais S., Kumari R., Prashar Y., et al. Review of various molecular targets on mast cells and its relation to obesity: A future perspective. *Diabetes Metab Syndr*. 2017 Dec;11 Suppl 2:S1001-S1007. doi: 10.1016/j.dsx.2017.07.029.
6. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 18 (26.10.2023). [Электронный ресурс] URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/BMP\\_COVID-19\\_V18.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/BMP_COVID-19_V18.pdf) (Дата обращения: 10.02.2024)
7. Ministry of Health of the Russian Federation. The Temporary Guidelines: Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 18 (October 26, 2023). [Electronic resource] URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/BMP\\_COVID-19\\_V18.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/BMP_COVID-19_V18.pdf) (date of the application: February 10, 2024) [in Russian]
8. Jothimani D., Venugopal R., Abedin M. F., et al. COVID-19 and the liver. *J Hepatol*. 2020; 73 (5): 1231-1240. doi: 10.1016/j.jhep.2020.06.006.
9. Латифова Н. Ф., Джафарова Г. А., Эфендиев А. М. и др. Изучение цитокинов и антимикробных пептидов у больных хроническими болезнями почек. *Современные проблемы науки и образования*. 2019; 4: 20 [Электронный ресурс] URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29031> (дата обращения: 12.02.2024).
10. Latifova N. F., Dzhafarova G. A., Jefendiev A. M., et al. Study of cytokines and antimicrobial peptides in patients with chronic kidney disease. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* — Modern problems of science and education. 2019; 4: 20 [Electronic resource] URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29031> (date of the application: 12.02.2024). [in Russian]
11. Madjene L. C., Danelli L., Dahdah A., et al. Mast cell chymase protects against acute ischemic kidney injury by limiting neutrophil hyperactivation and recruitment. *Kidney Int*. 2020 Mar;97(3):516-527. doi: 10.1016/j.kint.2019.08.037
12. Kupreishvili K., Fuijkschot W. W., Vonk A. B., et al. Mast cells are increased in the media of coronary lesions in patients with myocardial infarction and may favor atherosclerotic plaque instability. *J Cardiol*. 2017 Mar;69(3):548-554. doi: 10.1016/j.jjcc.2016.04.018.
13. Порфирьев В. В., Юсов А. А. Метаболические изменения и уровень гистамина в ткани тимуса при экспериментальном ожирении. *Молодой ученый*. 2017; 6 (140): 154-156; [Электронный ресурс] URL: <https://moluch.ru/archive/140/39394/> (дата обращения: 12.02.2024).
14. Porfir'ev V. V., Yusov A. A. Metabolic changes and histamine levels in thymus tissue in experimental obesity. *Molodoy uchenyy* — Young scientist. 2017; 6 (140): 154-156; [Electronic resource] URL: <https://moluch.ru/archive/140/39394/> (date of the application: 12.02.2024). [in Russian].
15. Masubuchi S., Komeda K., Takai S., et al. Chymase inhibition attenuates monocrotaline-induced sinusoidal obstruction syndrome in hamsters. *Curr Med Chem*. 2013;20(21):2723-9. doi: 10.2174/0929867311320210008.
16. Da B. L., Kushner T., El Halabi M., et al. Liver injury in patients hospitalized with Coronavirus Disease 2019 correlates with hyperinflammatory response and elevated Interleukin-6. *Hepatol Commun*. 2020; 5 (2): 177-188. doi: 10.1002/hep4.1631.
17. Alwahaibi N., Alissaei H., Al-Kalbani A., et al. Evaluation of interleukin-2, interleukin-8, and tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis in hemodialysis and renal transplant patients and healthy controls. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2016; 27 (6): 1123-1128. doi: 10.4103/1319-2442.194594.
18. Su H., Yang M., Wan C., et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020; 98 (1): 219-227. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003.
19. Гордова В. С., Дьячкова И. М., Сергеева В. Е. и др. Реакция тучных клеток на поступление химических элементов с питьевой водой. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 5. [Электронный ресурс] URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21918> (дата обращения: 11.02.2024).
20. Gordova V. S., Dyachkova I. M., Sergeeva V. E., et al. The reaction of mast cells to the influx of chemical elements from drinking water. *Modern problems of science and education*. 2015; 5. [Electronic resource] URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21918> (date of the application: 11.02.2024). [in Russian]



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-3-190-196

УДК 616.152.21-07:616.248

EDN: PJMPUU



В. В. Гноевых\*<sup>1</sup>, А. Ю. Смирнова<sup>1</sup>, Н. Г. Чернова<sup>1</sup>, Ю. А. Шорохова<sup>2</sup>,  
М. В. Крестьянинов<sup>1</sup>, Е. В. Ефремова<sup>1</sup>, И. А. Галушина<sup>3</sup>

<sup>1</sup> — ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия

<sup>2</sup> — Социально-реабилитационный центр им. Е. М. Чучкалова, Ульяновск, Россия

<sup>3</sup> — ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница, Ульяновск, Россия

## КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДЕСАТУРАЦИИ ГЕМОГЛОБИНА ПО КИСЛОРОДУ ПРИ НАГРУЗОЧНОМ ТЕСТЕ С 6-МИНУТНОЙ ХОДЬБОЙ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

V. V. Gnoevykh\*<sup>1</sup>, A. Yu. Smirnova<sup>1</sup>, N. G. Chernova<sup>1</sup>, Yu. A. Shorokhova<sup>2</sup>,  
M. V. Krestyaninov<sup>1</sup>, E. V. Efremova<sup>1</sup>, I. A. Galushina<sup>3</sup>

<sup>1</sup> — Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

<sup>2</sup> — Social Rehabilitation Center named after E. M. Chuchkalova, Ulyanovsk, Russia

<sup>3</sup> — GHI Ulyanovsk regional clinical hospital, Ulyanovsk, Russia

## Clinic-Functional Assessment of Hemoglobin Desaturation by Oxygen in 6-Minute Walk Test Among Patients with Bronchial Asthma

### Резюме

Цель — оценить распространённость и клиническое значение феномена десатурации гемоглобина при нагрузочном тесте с 6-минутной ходьбой у больных бронхиальной астмой. Материалы и методы: обследовано 75 больных с обострением аллергической (n=39, 52%) и смешанной (n=36, 48%) бронхиальной астмы. Всем пациентам проводили физикальное обследование, спирометрию, СО-метрию выдыхаемого воздуха для определения HbCO, транскутанную 2-волновую пульсоксиметрию (в покое и при проведении 6-минутного нагрузочного теста) со спектральным анализом и коррекцией на уровень карбоксигемоглобина. 6-минутный тест проводили после купирования обострения бронхиальной астмы (перед выпиской из стационара), оценивая desaturation-distance ratio — отношение площади кислородной десатурации гемоглобина к пройденной дистанции и O<sub>2</sub>-GAP index — потребность в дополнительном потоке кислорода для поддержания SpO<sub>2</sub> на уровне ≥88% при проведении теста с 6-минутной ходьбой, а также динамику усталости и диспноэ до и после нагрузочного теста. У курящих больных астмой (n=36, 48%) оценивали индекс курильщика по показателю пачка/лет. В зависимости от результатов оксиметрии во время 6-минутного теста пациентов разделили на «десатураторов» (n=28, 37%) и «недесатураторов» (n=47, 63%). Результаты. Оказалось, что десатурация гемоглобина по кислороду, выявленная по снижению SpO<sub>2</sub> ниже 90% в ходе выполнения теста с 6-минутной ходьбой, ассоциирована с тяжестью обострения данного заболевания, более выраженными нарушениями лёгочной вентиляции и оксигенации крови и потребностью в более длительной госпитализации. Распространённость табакокурения и индекс курильщика в обеих группах были идентичными, однако у «десатураторов» мы обнаружили более высокую распространённость сочетания бронхиальной астмы и ХОБЛ по сравнению с «недесатураторами». У «десатураторов» были выявлены достоверно более высокий уровень десатурационно-дистанционного отношения и повышенная потребность в дополнительном потоке кислорода для поддержания SpO<sub>2</sub> на уровне ≥88% при проведении теста с 6-минутной ходьбой, что свидетельствует о более высокой «кислородной цене» поддержания физической работоспособности. Заключение. Таким образом, высокая распространённость феномена десатурации гемоглобина по кислороду во время 6-минутного нагрузочного теста у больных бронхиальной астмой и ассоциированные с ним клиничко-функциональные нарушения подтверждают целесообразность и клиническую значимость проведения нагрузочного теста с 6-минутной ходьбой не только пациентам с ХОБЛ, но и больным бронхиальной астмой.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, 6-MWT: «десатураторы» и «недесатураторы», desaturation-distance ratio, O<sub>2</sub>-GAP index

\*Контакты: Валерий Викторович Гноевых, e-mail: valvik@inbox.ru

\*Contacts: Valery V. Gnoevykh, e-mail: valvik@inbox.ru

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8009-0557>

## 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 29.03.2024 г.

Принята к публикации 26.04.2024 г.

**Для цитирования:** Гноевых В. В., Смирнова А. Ю., Чернова Н. Г. и др. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДЕСАТУРАЦИИ ГЕМОГЛОБИНА ПО КИСЛОРОДУ ПРИ НАГРУЗОЧНОМ ТЕСТЕ С 6-МИНУТНОЙ ХОДЬБОЙ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(3): 190-196. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-3-190-196. EDN: PJMPUU

## Abstract

The main purpose of the study is to assess the prevalence and clinical significance of hemoglobin desaturation by oxygen during the 6-minute walk exercise test in patients with bronchial asthma. Material and methods: 75 patients with exacerbation of mixed (48 %) and allergic (52 %) bronchial asthma were examined. Research explored following methods: collecting complaints and anamnesis, physical examination, spirometry, CO-metry of exhaled air to determine carboxyhemoglobin, transcutaneous 2-wave pulse oximetry (at rest and during 6-minute walk exercise test) with spectral analysis and correction for COHb. 6-minute walk exercise test was performed after relief of asthma exacerbation (before discharge from the hospital), assessing the desaturation-distance ratio (the ratio of the area of oxygen desaturation of hemoglobin to the 6-minute walk exercise test distance), O<sub>2</sub>-GAP index, the dynamics of fatigue and dyspnea before and after 6-minute walk exercise test. In smoking patients (n=36, 48 %), the smoker index was calculated. Based on oximetry results during the 6-minute walk exercise test, patients were divided into "desaturators" (n=28, 37 %) and "non-desaturators" (n=47, 63 %). Results. The findings of the research illustrated that hemoglobin desaturation by oxygen, detected by reducing SpO<sub>2</sub> to <90 % during 6-minute walk exercise test, was associated with the severity of this disease exacerbation, more pronounced impairment of pulmonary ventilation and blood oxygenation, and the demand for longer hospitalization. The prevalence of tobacco smoking and the magnitude of the smoker index in both groups were identical but in "desaturators" we found a higher prevalence of the combination of asthma and COPD compared to "non-desaturators." The "desaturators" had significantly higher level of desaturation-distance ratio and increased demand for additional oxygen flow to maintain SpO<sub>2</sub> at ≥88 % during a 6-minute walk test, which indicates a higher "oxygen price" of physical activity in this group of patients. Conclusion. Thus, the high prevalence of the phenomenon of hemoglobin oxygen desaturation during 6-minute walk exercise test in patients with asthma and associated clinic-functional disorders supports the feasibility and clinical significance of conducting a stress test with a 6-minute walk not only in COPD patients, but also in bronchial asthma patients.

**Key words:** bronchial asthma, 6-MWT: "desaturators" and "non-desaturators", desaturation-distance ratio, O<sub>2</sub>-GAP index

## Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

## Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 29.03.2024

Accepted for publication on 26.04.2024

**For citation:** Gnoevykh V. V., Smirnova A. Yu., Chernova N. G. et al. Clinic-Functional Assessment of Hemoglobin Desaturation by Oxygen in 6-Minute Walk Test Among Patients with Bronchial Asthma. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(3): 190-196. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-3-190-196. EDN: PJMPUU

БА — бронхиальная астма; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких; 6-MWT — нагрузочный тест с 6-минутной ходьбой; DDR — десатурационно-дистанционное отношение при 6-MWT; SpO<sub>2</sub>, % — насыщение гемоглобина кислородом, измеренное транскутанно; HbCO, % — карбоксигемоглобин; O<sub>2</sub>-GAP index — потребность в дополнительном потоке кислорода для поддержания SpO<sub>2</sub> на уровне ≥88 % при проведении теста с 6-минутной ходьбой; ОФВ<sub>1</sub> — объём форсированного выдоха за 1 секунду; ЖЕЛ и ФЖЕЛ — жизненная и форсированная жизненная ёмкости лёгких; ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ — индекс Генслера; ИБМ/ФГ — ипратропия бромид моногидрат/фенотерола гидробромид; Q<sub>25</sub>, Q<sub>75</sub> — верхний и нижний квартили ВА — bronchial asthma; COPD — chronic obstructive pulmonary disease; 6-MWT — 6-minute walking test; DDR — desaturation-distance ratio at 6-MWT; SpO<sub>2</sub>, % — hemoglobin oxygen saturation, measured transcutaneously; HbCO, % — carboxyhemoglobin; O<sub>2</sub>-GAP index — demand for additional oxygen flow to maintain SpO<sub>2</sub> at ≥88 % during a 6-minute walk test; FEV<sub>1</sub> — forced expiratory volume in 1 second; VC and FVC — vital and forced vital capacity of the lungs; FEV<sub>1</sub>/FVC — Gensler index; IBM/FG — ipratropium bromide monohydrate/fenoterol hydrobromide; Q<sub>25</sub>, Q<sub>75</sub> — upper and lower quartiles

## Введение

В пульмонологии нагрузочный тест с 6-минутной ходьбой (6-MWT) активно применяется у больных хронической обструктивной болезнью лёгких для оценки их физической работоспособности и прогноза. При этом анализируют не только пройденную дистанцию, но и состояние оксигенации крови, которое у части пациентов характеризуется кислородной десатурацией гемоглобина. Под феноменом десатурации гемоглобина по кислороду во время 6-MWT понимают снижение

насыщения гемоглобина кислородом (SpO<sub>2</sub>) ниже 90 % или снижение SpO<sub>2</sub> на ≥4 % по сравнению с исходным уровнем оксигемоглобина в покое перед 6-минутной ходьбой [1].

Доказано, что у больных хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) кислородная десатурация гемоглобина при 6-MWT прогностически неблагоприятна в отношении летальности, частоты обострений, скорости снижения легочной функции и тощей массы тела [2]. Так, у больных ХОБЛ с десатурацией при

проведении 6-MWT был выявлен вдвое более высокий риск летального исхода, риск среднетяжелых и тяжелых обострений данного заболевания оказался повышен в 1,5 раза, скорость снижения легочной функции была в 2 раза более высокой в сочетании с многократным увеличением риска потери тощей массы тела [1-3]. В ряде исследований была выявлена обратная связь между отношением площади кислородной десатурации гемоглобина к пройденной во время 6-MWT дистанции и такими клинико-функциональными параметрами, как объём форсированного выдоха за 1 сек. (ОФВ<sub>1</sub>) и трансфер-фактор [4].

Известно, что физическая нагрузка — один из факторов риска бронхиальной астмы (БА). В 2020 г. в Италии было завершено исследование, посвященное определению клинически значимого минимального изменения дистанции во время 6-MWT у больных БА при проведении реабилитации [5]. Кроме того, у части курильщиков бронхиальная астма может сочетаться с ХОБЛ, а «золотой стандарт» диагностики данного заболевания включает проведение 6-MWT.

Таким образом, целесообразность изучения распространённости и клинико-функциональных последствий десатурации гемоглобина по кислороду во время теста с 6-минутной ходьбой у больных БА актуальна. Цель работы — оценить распространённость и клиническое значение феномена десатурации гемоглобина по кислороду при нагрузочном тесте с 6-минутной ходьбой у больных бронхиальной астмой.

## Материалы и методы исследования

Обследовано 75 пациентов с обострением аллергической (n=39; 52 %) и смешанной (n=36; 48 %) бронхиальной астмы, находившихся на стационарном лечении в связи с обострением данного заболевания. Критерии исключения из исследования: противопоказания к 6-MWT выполнению; невозможность выполнения теста с 6-минутной ходьбой [6]; пневмония; жизнеугрожающее обострение БА; неконтролируемая артериальная гипертония, сахарный диабет с нецелевым уровнем гликированного гемоглобина.

При постановке диагноза и проведении лечения пользовались клиническими рекомендациями по бронхиальной астме 2021 г. [7]. Применяли бронхолитики с фиксированной комбинацией ипратропия бромид моногидрата/фенотерола гидробромид (ИБМ/ФГ) преимущественно путём небулизации соответствующих растворов и системные глюкокортикостероиды в общепринятых дозировках. Кроме того, «десатураторы» и «недесатураторы» во время стационарного лечения продолжали приём ингаляционных глюкокортикостероидов или их комбинаций с длительно действующими β<sub>2</sub>-агонистами в максимальных дозировках.

К «десатураторам» (n=28; 37 %) относили пациентов со снижением SpO<sub>2</sub> до уровня <90 % во время выполнения 6-MWT. Остальных пациентов с уровнем

**Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов с бронхиальной астмой  
**Table 1.** Clinical characteristics of bronchial asthma patients

Признаки Parameters	«Десатураторы», «Desaturators»	«Недесатураторы», «Non-desaturators»
Возраст, лет Age, years	50,9±1,87	55,0±2,18
М/Ж M/W	15/13	24/23
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> BMI, kg/ m <sup>2</sup>	29,4±1,3	28,7±0,92
Рост, м Height, m	1,7±0,02	1,7±0,01
Аллергическая БА, n(%) Allergic bronchial asthma, n(%)	14 (50)	25(53)
Смешанная БА, n(%) Mixed bronchial asthma, n(%)	14 (50)	22(47)
<b>Среднетяжёлое обострение БА, n(%)</b>	<b>6(21)*</b>	<b>26(55)</b>
<b>Тяжёлое обострение БА, n(%)</b>	<b>22(79)*</b>	<b>21(45)</b>
Эозинофилия стимулированной мокроты, n(%) Eosinophilia of sputum, n(%)	3(12)	6(13)
Артериальная гипертония, n(%) Arterial hypertension, n(%)	16(57)	31(66)
Ожирение, n(%) Obesity, n(%)	9(32)	14(29)
Стенокардия II функционального класса, n(%) Angina pectoris II functional class, n(%)	10(37)	13(27)

**Примечание:** БА — бронхиальная астма; \* — вероятность α-ошибки = 0,009 при сравнении распространённости среднетяжёлого и тяжёлого обострений БА (критерий Хи-квадрат с поправкой Йетса); ИМТ (BMI) — индекс массы тела; М/Ж (M/W) — соотношение мужчин и женщин  
**Note:** BA — bronchial asthma; \* — probability of α-error = 0,009 when comparing the prevalence of moderate and severe exacerbations of asthma (Chi-square test with Yates' correction); BMI (BMI) — body mass index; M/W (M/W) — ratio of men to women

оксигенации крови, превышавшем 90 % во время теста с 6-минутной ходьбой считали «недесатураторами» (n=47; 63 %). Подробная клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

У «десатураторов», в отличие от «недесатураторов», тяжёлое обострение БА наблюдалось значительно чаще, при этом возраст, соотношение мужчин и женщин, уровень эозинофилии стимулированной мокроты и частота сопутствующих заболеваний в обеих группах были идентичными (p>0,05).

Всем пациентам проводили физикальное обследование, СО-метрию выдыхаемого воздуха для определения карбоксигемоглобина по экспираторной окиси углерода («Micro CO-monitor», Великобритания); спирометрию и транскутанную двухволновую пульсоксиметрию в покое и при выполнении 6-MWT («Spirodoc SpO<sub>2</sub>», Италия). 6-MWT проводили после купирования обострения БА (перед выпиской пациентов), учитывая при этом общепринятые абсолютные и относительные противопоказания [6]. При проведении 6-MWT измеряли пройденную дистанцию, анализировали динамику усталости и диспноэ до и после теста, мониторировали оксигенацию крови с коррекцией на уровень карбоксигемоглобина (HbCO), оценивали DDR по формуле:

$$DDR = \frac{DA (\%) }{Distance (m)},$$

где DA — площадь десатурации, Distance — пройденная во время 6-MWT дистанция, а также потребность «десатураторов» в дополнительном потоке кислорода для поддержания SpO<sub>2</sub> на уровне ≥88 % при проведении теста с 6-минутной ходьбой (O<sub>2</sub>-GAP index) [8].

Для коррекции результатов мониторингования оксигенации крови по HbCO использовали разработанную нами программу ЭВМ [9]. Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica 13.3. Применяли тест Манна-Уитни, тест Хи-квадрат (при необходимости с поправкой Йетса) или 2-сторонний точный критерий Фишера. Количественные данные в зависимости от типа распределения представлены в виде M±m или в виде Me[Q<sub>25</sub>-Q<sub>75</sub>]. Различия анализируемых показателей и их динамику считали значимыми при вероятности α-ошибки <0,05.

## Результаты и обсуждение

Основные результаты нагрузочного теста с 6-минутной ходьбой представлены в таблице 2.

Пройденная дистанция, выраженность диспноэ и усталости, уровни систолического и диастолического артериального давления (САД; ДАД) исходно и во время проведения 6-MWT в основной и контрольной группах достоверно не различались. Однако, в ответ на выполненную физическую нагрузку, в группе «десатураторов» мы выявили более выраженную тахикардию (p <0,03). «Кислородная цена» (авторский термин) прохождения идентичной (такой же, как у «недесатураторов») дистанции в группе «десатураторов» оказалась значительно более высокой, что

подтверждается результатами сравнения в анализируемых группах уровней оксигенации крови и динамики насыщения гемоглобина кислородом при выполнении 6-MWT. Примечательно, что более низким оказался не только уровень SpO<sub>2</sub>, измеренный во время 6-MWT (разделительный признак, использованный для формирования групп), но и исходная величина оксигенации крови. Кроме того, более высокую «кислородную цену» физической нагрузки у «десатураторов» по сравнению с контрольной группой подтверждают более высокий уровень десатурационно-дистанционного отношения (DDR) и выявленная в группе «десатураторов» потребность в дополнительном потоке кислорода для поддержания SpO<sub>2</sub> на уровне ≥88 % во время 6-MWT. У «недесатураторов» потребность в дополнительном кислороде отсутствовала. Таким образом, прохождение одной и той же дистанции при проведении 6-MWT требовало от «десатураторов» более выраженной активизации сердечно-сосудистой системы, при этом пациенты нуждались в дополнительном потоке кислорода для поддержания минимально приемлемого уровня SpO<sub>2</sub> (≥88 %).

На следующем этапе исследования мы провели сравнительную оценку состояния лёгочной вентиляции при поступлении пациентов на стационарное лечение и перед выпиской. В обеих группах была выявлена обструкция бронхиального дерева (у «десатураторов» — тяжёлая, у «недесатураторов» — умеренно тяжёлая) в сочетании со снижением жизненной и форсированной жизненной ёмкостей лёгких (ЖЕЛ; ФЖЕЛ), а также индекса Генслера, что объясняется тем, что при обструкции ЖЕЛ и, особенно, ФЖЕЛ могут снижаться [10-11]. Выраженность обструктивных нарушений лёгочной вентиляции и степень снижения ФЖЕЛ оказались достоверно более высокими у «десатураторов» по сравнению с «недесатураторами», что согласуется с более высокой распространённостью тяжёлого обострения и более высокой тяжестью обструкции в основной группе пациентов (таблица 3).

Лечение оказало достоверное положительное влияние на состояние лёгочной вентиляции в обеих группах с исчезновением имевшегося исходно различия основных параметров функции внешнего дыхания. Улучшение лёгочной вентиляции у «десатураторов» было достигнуто, в основном, за счёт более продолжительного стационарного лечения, которое у «десатураторов» составило 13,3±0,77, а в контрольной группе — 11,4±0,35 дней (p=0,031).

Учитывая более выраженные нарушения лёгочной вентиляции у «десатураторов», мы провели сравнительную оценку состояния оксигенации крови в состоянии покоя, мониторируя SpO<sub>2</sub> в основной и контрольной группах до лечения и перед выпиской из стационара (таблица 4).

Исходно состояние оксигенации крови у «недесатураторов» было нормальным, а в группе «десатураторов» мы обнаружили гипоксемию со снижением среднего уровня SpO<sub>2</sub> ниже минимально допустимого уровня в 95 %. Особенно демонстративно отличались спектральные характеристики оксигенации крови.

Таблица 2. Основные результаты нагрузочного теста с 6-минутной ходьбой  
Table 2. Main results of 6-minute walking test

Показатели, M±m или Me[Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ] Parameters, M±m or Me[Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ]	«Десатураторы» «Desaturators»		«Недесатураторы» «Non-desaturators»		P	
	Исходно Initially	Нагрузочный тест с 6-минутной ходьбой 6-MWT	Исходно Initially	Нагрузочный тест с 6-минутной ходьбой 6-MWT	1	2
Дистанция, м Distance, m		396,4±12,41		402,8±13,80		0,325
Дистанция, % Distance, %		73,3±2,36		71,9±3,17		0,736
Диспноэ, Dispnoea	0,5[0,5-1,5]	4,0[3,0-5,0]*	0,5[0,5-1,0]	3,0[2,0-5,0]*	0,21	0,07
Усталость, баллы Fatigue, points	0,5[0,5-1,0]	3,0[2,0-4,0]*	0,5[0,5-1,0]	3,0[2,0-5,0]*	0,95	0,49
HbCO, %		1,3±0,18		1,4±0,17		0,502
SpO <sub>2</sub> corr, %	<b>93,9±0,52</b>	<b>87,3±0,57*</b>	<b>95,2±0,25</b>	<b>92,9±0,25*</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>
SpO <sub>2</sub> corr, % ΔSpO <sub>2</sub> corr≥4%		<b>11,1±4,15 %</b>		<b>0,2±0,08</b>		<b>0,014</b>
ΔSpO <sub>2</sub> corr≥4 % DDR, %/m		<b>0,95[0,30-1,30]</b>		<b>0,10[0,00-0,40]</b>		<b>&lt;0,001</b>
O <sub>2</sub> GAP, L/min		<b>0,24±0,120</b>		<b>0</b>		-
САД, mm Hg SBP, mm Hg	121,8±2,61	139,6±2,30	120,4±2,29	136,5±3,02	0,69	0,41
ДАД, mm Hg DBP, mm Hg	75,9±1,48	81,4±1,15	75,7±1,17	80,6±1,07	0,94	0,62
ЧССисх HRinit		85[74-94]		82[74-91]		0,256
ЧССмакс HRmax		<b>130[116-154]</b>		<b>108[101-126]</b>		<b>0,001</b>
ЧССср HRmean		<b>105[96-113]</b>		<b>97[92-105]</b>		<b>0,028</b>

**Примечание:** Показатели оксигенации крови приведены с коррекцией по HbCO; Дистанция, % — отношение фактически пройденной дистанции к расчётной (должной) дистанции в %; HbCO — карбоксигемоглобин; SpO<sub>2</sub>corr — оксигенация крови, измеренная транскутанно и скорректированная по HbCO; ΔSpO<sub>2</sub>corr≥4% — % измеренных во время 6-MWT значений SpO<sub>2</sub> (корректированных на уровень HbCO) сниженных на ≥4% от исходного уровня SpO<sub>2</sub> перед 6-MWT; DDR — десатурационно-дистанционное отношение; O<sub>2</sub>GAP — потребность в дополнительном потоке кислорода для поддержания SpO<sub>2</sub> на уровне ≥88% при проведении 6-MWT; САД, ДАД — систолическое и диастолическое артериальное давление; ЧССисх, ЧССмакс, ЧССср — исходная, максимальная и средняя частота сердечных сокращений во время 6-MWT; \* — вероятность α-ошибки при оценке динамики показателей в контрольной или основной группах в результате 6-MWT (t-тест или тест Вилкоксона); p — вероятность α-ошибки при сравнении показателей в основной и контрольной группах изначально (1) и во время (2) теста 6-MWT (тест Манна-Уитни)

**Note:** Blood oxygenation indicators are shown with HbCO correction; Distance, % — the ratio of the actual distance traveled to the calculated (due) distance in %; HbCO — carboxyhemoglobin; SpO<sub>2</sub>corr — blood oxygenation measured transcutaneously and corrected by HbCO; ΔSpO<sub>2</sub>corr≥4% — % of SpO<sub>2</sub> values measured during 6-MWT (corrected for HbCO level) reduced by ≥4% of the initial SpO<sub>2</sub> level before 6-MWT; DDR — desaturation-distance ratio; O<sub>2</sub>GAP — the need for additional oxygen flow to maintain SpO<sub>2</sub> at ≥88% during 6-MWT; SBP, DBP — systolic and diastolic blood pressure; Heart rate initial, Heart rate Max, heart rate mean- initial, maximum and average heart rate during 6-MWT; \* — probability of α-error in assessing the dynamics of indicators in the control or main groups as a result of 6-MWT (t-test or Wilcoxon test); p — the probability of α-error when comparing indicators in the main and control groups initially (1) and during (2) the 6-MWT test (Mann-Whitney test)

Так, доля нормальных значений оксигенации крови [95-100%] в основной группе составила всего 51[20-93]% против 100[90-100]% в группе «недесатураторов» (p=0,001). При этом доля сниженных значений (<95%) SpO<sub>2</sub> у «десатураторов» составила 49[7-73]% против 0[0-8]% в контрольной группе (p=0,002). Более продолжительное стационарное лечение, улучшив состояние лёгочной вентиляции, приблизило средний уровень сатурации гемоглобина кислородом у «десатураторов» к нижней границе нормы — уровень SpO<sub>2</sub> составил 94,8±0,45%. Клинически значимого улучшения спектральных характеристик оксигенации крови у «десатураторов» при этом не произошло.

Распространённость табакокурения и индекс курильщика (показатель пачка/лет) в основной и контрольной группах были идентичными, но у «десатураторов» мы обнаружили более высокую распространённость сочетания БА и ХОБЛ. В частности, у «десатураторов» распространённость табакокурения составила 50% (n=14) при индексе курильщика 32,8±4,62, а в группе «недесатураторов» — 47% (n=22) при индексе курильщика 31,2±5,15 (p>0,79). Тем не менее, распространённость сочетания БА и ХОБЛ у «десатураторов» значительно преобладала, составив 32% (n=9) против 9% (n=4) у «недесатураторов» (p=0,022).

Таблица 3. Состояние лёгочной вентиляции в выборке больных БА  
Table 3. State of pulmonary ventilation in patients with bronchial asthma

Показатели, M±m Parameters, M±m	«Десатураторы»		«Недесатураторы»		P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>
	до лечения before treatment	после лечения after treatment	до лечения before treatment	после лечения after treatment		
ЖЕЛ, % VC, %	64,8±2,98	85,1±5,91*	71,5±2,91	78,3±4,9*	0,112	0,383
ФЖЕЛ, % FVC, %	51,2±2,88	72,4±4,93*	60,9±2,68	79,6±4,45*	0,016	0,287
ОФВ <sub>1</sub> , % FEV <sub>1</sub> , %	46,0±2,97	68,6±6,21*	57,0±2,89	76,7±5,38*	0,010	0,329
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, % FEV <sub>1</sub> /FVC, %	73,5±2,46	74,7±3,05	78,3±2,64	78,3±2,21	0,183	0,347
Продолжительность госпитализации, дней Duration of hospitalization, days	13,3±0,77		11,4±0,35		0,031	

Примечание: ЖЕЛ — жизненная емкость лёгких; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость лёгких; ОФВ<sub>1</sub> — объём форсированного выдоха за 1 сек; ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ — индекс Генслера; P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub> — вероятность α-ошибки при сравнении параметров в основной и контрольной группах до- и после лечения соответственно (тест Манна-Уитни); \* — достоверная динамика спирометрических показателей под влиянием лечения (тест Вилкоксона)  
Note: VC — vital capacity of the lungs; FVC — forced vital capacity of the lungs; FEV<sub>1</sub> — volume of forced exhalation in 1 second; FEV<sub>1</sub>/FVC — Gensler index; P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub> — probability of α-error when comparing parameters in the main and control groups before and after treatment, respectively (Mann-Whitney test); \* — reliable dynamics of spirometric parameters under the influence of treatment (Wilcoxon test)

Таблица 4. Сравнительный анализ состояния оксигенации крови под влиянием проведённого стационарного лечения  
Table 4. Comparative analysis of the blood oxygenation state under the influence of hospital treatment

Показатели, M±m или Me[Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub> ] Parameters, M±m или Me[Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub> ]	«Десатураторы»		«Недесатураторы»		P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>
	до лечения before treatment	после лечения after treatment	до лечения before treatment	после лечения after treatment		
HbCO, %	1,4±0,18	1,3±0,15	1,5±0,17	1,4±0,13	0,502	0,602
SpO <sub>2</sub> min, %	90,4±0,94	91,4±0,58	93,4±0,41	93,9±0,37	0,006	0,001
SpO <sub>2</sub> max, %	97,2±0,29	96,8±0,33	97,8±0,20	97,8±0,18	0,086	0,010
SpO <sub>2</sub> mean, %	94,4±0,47	94,8±0,45	96,3±0,25	96,4±0,20	0,001	0,001
SpO <sub>2</sub> [95-100%], %	51[20-93]	55[5-98]	100[90-100]	100[97-100]	0,001	0,001
SpO <sub>2</sub> <95%, %	49[7-73]	45[2,5-91]	0[0-8]	0[0-3]	0,002	0,001
ЧССср HR mean	85,4±2,25	82,6±2,58	81,5±1,85	79,4±1,64	0,180	0,297

Примечание: HbCO — карбоксигемоглобин; SpO<sub>2</sub> min, max, mean — минимальное, максимальное и среднее значения SpO<sub>2</sub>; SpO<sub>2</sub>[95-100%], SpO<sub>2</sub><95% — доля измеренных значений SpO<sub>2</sub>, относящихся к указанному спектру оксигенации; ЧССср — средняя частота сердечных сокращений; P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub> — вероятность α-ошибки при сравнении параметров в основной и контрольной группах до- и после лечения соответственно (тест Манна-Уитни для независимых выборок); динамика оксиметрических показателей и ЧССср после стационарного лечения недостоверна (p>0,05; тест Вилкоксона для связанных выборок)  
Note: HbCO — carboxyhemoglobin; SpO<sub>2</sub> min, max, mean — minimum, maximum and average SpO<sub>2</sub> values; SpO<sub>2</sub>[95-100%], SpO<sub>2</sub><95% — the proportion of measured SpO<sub>2</sub> values related to the specified oxygenation spectra; HR mean — average heart rate; P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub> — the probability of α-error when comparing parameters in the main and control groups before and after treatment, respectively (Mann-Whitney test for independent samples); dynamics of oximetric parameters and heart rate after inpatient treatment is unreliable (p>0.05; Wilcoxon test)

## Обсуждение

Согласно полученным данным, снижение физической работоспособности у 1/3 больных БА сопровождается кислородной десатурацией гемоглобина по кислороду со снижением SpO<sub>2</sub> ниже 90% во время теста с 6-минутной ходьбой. Оказалось, что десатурация гемоглобина по кислороду при проведении 6-MWT сопровождается увеличением десатурационно-дистанционного отношения и более высокой потребностью в дополнительном потоке кислорода для поддержания SpO<sub>2</sub> на уровне ≥88%, что характеризует более высокую «кислородную цену» поддержания физической работоспособности на уровне, характерном для «недесатураторов». Кроме того, обсуждаемый феномен был ассоциирован с ухудшением лёгочной вентиляции

и оксигенации крови, а также с увеличением распространённости сочетания БА и ХОБЛ. При этом возросла потребность «десатураторов» в более продолжительной госпитализации для купирования характерного для основной группы более тяжёлого обострения БА.

## Заключение

Таким образом, высокая распространённость феномена десатурации гемоглобина по кислороду во время 6-MWT у больных БА и ассоциированные с ним клинико-функциональные нарушения подтверждают целесообразность и клиническую значимость проведения нагрузочного теста с 6-минутной ходьбой не только пациентам с ХОБЛ, но и больным бронхиальной астмой.

**Вклад авторов:**

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

**Гноевых В. В.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8009-0557>): разработка концепции и дизайна статьи, написание, редактирование текста и утверждение финального варианта статьи, ответственный за все аспекты работы

**Смирнова А. Ю.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8175-5867>): обсуждение и редактирование текста и утверждение финального варианта статьи

**Чернова Н. Г.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1781-6968>): участие в наборе материала, написание статьи и утверждение финального варианта статьи

**Шорохова Ю. А.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3991-0813>): участие в наборе материала для статьи

**Крестьянинов М. В.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3616-7246>): обсуждение и редактирование текста и утверждение финального варианта статьи

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

**Галушина И. А.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-2790-8780>): 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.

**Gnoevykh V. V.** (ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8009-0557>): development of the concept and design, writing, editing of the text and approval of the final version of the article, responsible for all aspects of the work

**Smirnova A. Yu.** (ID ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8175-5867>): writing and editing the text of the article, approval of the final version of the article

**Chernova N. G.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1781-6968>): a set of materials, writing, approval of the final version of the article

**Shorokhova Yu. A.** (ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3991-0813>): a set of materials, writing, approval of the final version of the article

**Krestyaninov M. M.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3616-7246>): writing and editing the text of the article, approval of the final version of the article

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

**Galushina I. A.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-2790-8780>): editing the text of the article, approval of the final version of the article

**Список литературы/References:**

1. Casanova C., Cote C, Marin J. M. et al. Distance and Oxygen Desaturation During the 6-min Walk Test as Predictors of Long-term Mortality in Patients With COPD. *Chest*. 2008; 134(4):746-752. doi: 10.1378/chest.08-0520.
2. Waatevik M., Johannessen A., Gomez Real F. et al. Oxygen desaturation in 6-min walk test is a risk factor for adverse outcomes in COPD. *Eur Respir J*. 2016; 48(1):82-91. doi: 10.1183/13993003.00975-2015.
3. Перегудова Н. Н. Комплексная оценка показателей сатурации и легочной вентиляции при выполнении 6-минутного шагового теста в диагностике функционального статуса пациентов с хронической обструктивной болезнью легких.

Автореферат диссертации на соискание учёной степени к.м.н. по специальности 14.01.04 «Внутренние болезни». Рязань. 2020; 24 с.

Peregudova N. N. Comprehensive assessment of the indices of saturation and pulmonary ventilation during a 6-minute step test in the diagnosis of the functional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Avtoreferat dissertacii na soiskanie uchjonoj stepeni k.m.n. no special'nosti 14.01.04 «Vnutrennie bolezni»*. Rjazan'. 2020; 24p. [In Russian].

4. Naoki Ijiri, Hiroshi Kanazawa, Takashiro Yoshikawa. Application of a new parameter in the 6-minute walk test for manifold analysis of exercise capacity in patients with COPD. *International journal of COPD*. 2014; (3): 1235-1240. doi: 10.2147/COPD.S71383.
5. Zampogna E, Ambrosino N, Centis R, et al. Minimal clinically important difference of the 6-min walking test in patients with asthma. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2021; 25(3): 215-221. doi: 10.5588/ijtld.20.0928. PMID: 33688810.
6. Laboratories, A. T. S. C. o. P. S. f. C. P. F. (2002). ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166(1): 111-117.
7. Клинические рекомендации по бронхиальной астме Российского респираторного общества. 2021. [Электронный ресурс]. URL: [https://spulmo.ru/upload/kr/BA\\_2021.pdf](https://spulmo.ru/upload/kr/BA_2021.pdf) (дата обращения: 21.03.2024). Clinical recommendations on bronchial asthma of the Russian Respiratory Society. 2021. [Electronic resource]. URL: [https://spulmo.ru/upload/kr/BA\\_2021.pdf](https://spulmo.ru/upload/kr/BA_2021.pdf) (date of the application: 21.03.2024) [In Russian].
8. Josuel Ora, Luigino Calzetta, Gabriella Pezzuto et al. A 6MWT index to predict O2 flow correcting exercise induced SpO2 desaturation in ILD. *Respiratory Medicine*. 2013; 107: 2014-2021. doi: 10.1016/j.rmed.2013.10.002.
9. Гноевых В. В., Шляпин В. А., Шорохова Ю. А. и др. Программа ЭВМ для коррекции по уровню карбоксигемоглобина результатов мониторинга оксигенации крови при проведении транскутанной двухволновой пульсоксиметрии. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020618117; дата государственной регистрации: 17.07.2020 г. Gnoevykh V. V., Shlyapin V. A., Shorokhova Yu. A. et al. Computer program for correcting the results of monitoring blood oxygenation by the level of carboxyhemoglobin during transcutaneous two-wave pulse oximetry. Certificate of state registration of the computer program № 2020618117; date of state registration 17.07.2020 [In Russian].
10. Методические рекомендации Российского респираторного общества по спирометрии. 2023. [Электронный ресурс]. URL: [https://spulmo.ru/upload/kr/Spirometria\\_2023.pdf?t=1&ysclid=lu0xdpngh1792676470](https://spulmo.ru/upload/kr/Spirometria_2023.pdf?t=1&ysclid=lu0xdpngh1792676470) (дата обращения: 21.03.2024). Methodological recommendations of the Russian Respiratory Society on spirometry. 2023. [Electronic resource]. URL: [https://spulmo.ru/upload/kr/Spirometria\\_2023.pdf?t=1&ysclid=lu0xdpngh1792676470](https://spulmo.ru/upload/kr/Spirometria_2023.pdf?t=1&ysclid=lu0xdpngh1792676470) (date of the application: 21.03.2024) [In Russian].
11. Черняк А. В., Савушкина О. И. Спирометрическое исследование в клинической практике. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020; (7): 125-133. doi: 10.36604/1998-5029-2020-77-125-133. Cherniak A. V., Savushkina O. I. Spirometry in clinical practice. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2020; (7): 125-133. doi: 10.36604/1998-5029-2020-77-125-133 [in Russian].



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-3-197-205

УДК [616.13:611.018.74-07]:616.5-002-056.43-06:[616.9:578.825.13]

EDN: PRERPW

**Н. А. Иманвердиева\*, О. А. Башкина**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, Россия

## ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ВАЗОЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ И ДЛИТЕЛЬНОСТИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА, А ТАКЖЕ С УЧЕТОМ НАЛИЧИЯ МАРКЕРОВ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

**N. A. Imanverdiyeva\*, O. A. Bashkina**

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russia

## Diagnostic Significance Vasoendothelial Growth Factor Depending on the Severity and Duration of Atopic Dermatitis, as Well as Taking into Account the Presence of Markers of Herpes Virus Infection

### Резюме

В настоящее время остро стоит проблема диагностики и лечения заболеваний, связанных с нарушениями процесса ангиогенеза, а также регенераторных процессов. Факторы, регулирующие процессы ангиогенеза при аллергических заболеваниях, в том числе при атопическом дерматите играют ключевую роль в поддержании хронического воспаления и могут оказывать значительное влияние на течение заболевания. **Материалы и методы.** Исследование аналитическое поперечное и представлено комплексным обследованием 140 пациентов с АТД в возрасте от 2 до 12 лет (медиана возраста 4,2 года), распределенных на 2 группы: 70 детей с установленным диагнозом АТД; 70 детей с диагнозом атопический дерматит, инфицированных вирусом простого герпеса (АТД+ГВИ). Группу контроля составили 70 соматически здоровых детей. Специальное лабораторное обследование включало определение специфических антител классов IgM и/или IgG к антигенам вируса простого герпеса 1-2 типа методом иммуноферментного анализа (ИФА); определение ДНК исследуемых герпесвирусов в образцах крови методом полимеразной цепной реакции; определение фактора роста эндотелия сосудов А (VEGF-A) в плазме крови пациентов методом ИФА. **Результаты собственных исследований.** Было установлено статистически значимое ( $p < 0,001$ ) повышение уровня фактора роста эндотелия сосудов А в сыворотке крови у детей с АТД по сравнению с контрольной группой. На фоне инфицирования вирусом простого герпеса выявлено увеличение уровня фактора роста эндотелия сосудов А в сыворотке крови по сравнению с пациентами с атопическим дерматитом ( $p < 0,001$ ). Также было выявлено статистически значимое увеличение уровня VEGF-A в сыворотке крови у пациентов с АТД ( $p < 0,001$ ) и АТД+ГВИ ( $p < 0,001$ ) с увеличением степени тяжести АТД. Это подтверждалось результатами корреляционного анализа, выявившего взаимосвязи между уровнем VEGF-A и выраженностью клинических симптомов заболевания. Присоединение герпесвирусной инфекции к АТД ухудшает клиническую симптоматику данного заболевания.

**Ключевые слова:** ангиогенез, вазоэндотелиальный фактор роста, атопический дерматит

### Конфликт интересов

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

\*Контакты: Наида Адалат кызы Иманвердиева, e-mail: doc\_naida@mail.ru

\*Contacts: Naida A. Imanvedieva, e-mail: doc\_naida@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0509-147X>

## Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 20.07.2023 г.

Принята к публикации 17.04.2024 г.

**Для цитирования:** Иманвердиева Н. А., Башкина О. А. ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ВАЗОЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ И ДЛИТЕЛЬНОСТИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА, А ТАКЖЕ С УЧЕТОМ НАЛИЧИЯ МАРКЕРОВ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(3): 197-205. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-3-197-205. EDN: PRERPW

## Abstract

Currently, the problem of diagnosis and treatment of diseases associated with disorders of the angiogenesis process, as well as regenerative processes, is acute. Factors regulating the processes of angiogenesis in allergic diseases, including atopic dermatitis, play a key role in maintaining chronic inflammation and can have a significant impact on the course of the disease. **Materials and methods:** The study is analytical cross-sectional and presented by a comprehensive examination of 140 patients with AtD aged 2 to 12 years (median age 4.2 years), divided into 2 groups: 70 children with an established diagnosis of AtD; 70 children with atopic dermatitis infected with herpes simplex virus (AtD+HVI). The control group consisted of 70 somatically healthy children. A special laboratory examination included the determination of specific IgM and/or IgG class antibodies to herpes simplex virus type 1-2 antigens by enzyme immunoassay (ELISA); determination of the DNA of the studied herpesviruses in blood samples by polymerase chain reaction; determination of vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) in the blood plasma of patients by ELISA. **The results of our own research:** A statistically significant ( $p < 0.001$ ) increase in the level of vascular endothelial growth factor A in blood serum was found in children with AtD compared with the control group. Against the background of infection with the herpes simplex virus, an increase in the level of vascular endothelial growth factor A in blood serum was revealed compared with patients with atopic dermatitis ( $p < 0.001$ ). There was also a statistically significant increase in serum VEGF-A levels in patients with AtD ( $p < 0.001$ ) and AtD+HVI ( $p < 0.001$ ) with an increase in the severity of AtD. This was confirmed by the results of a correlation analysis that revealed the relationship between the level of VEGF-A and the severity of clinical symptoms of the disease. The addition of herpesvirus infection to AtD worsens the clinical symptoms of this disease.

**Key words:** angiogenesis, vascular endothelial growth factor, atopic dermatitis

## Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

## Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 20.07.2023

Accepted for publication on 17.04.2024

**For citation:** Imanverdiyeva N. A., Bashkina O. A. Diagnostic Significance Vasoendothelial Growth Factor Depending on the Severity and Duration of Atopic Dermatitis, as Well as Taking into Account the Presence of Markers of Herpes Virus Infection. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(3): 197-205. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-3-197-205. EDN: PRERPW

АтД — атопический дерматит, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ГВИ — герпесвирусная инфекция, РТК — тирозин-протеинкиназа, VEGF-A — фактор роста эндотелия сосудов А, ELISA — энзим-связанный иммуносорбентный анализ

## Введение

В настоящее время остро стоит проблема диагностики и лечения заболеваний, связанных с нарушениями процесса ангиогенеза, а также регенераторных процессов. Наряду с известными этиопатогенетическими факторами особый интерес представляет изучение клинико-диагностических критериев особенностей течения указанных заболеваний. Основными диагностическими лабораторными показателями, как правило, являются показатели клинического и биохимического анализа крови, однако исследовательское внимание медицинской практики обращено на изучение различных молекулярных пептидных факторов, принимающих участие в развитии ангиогенных и эндотелиальных нарушений [1,2].

Ангиогенез аллергических поражений кожи характеризуется значительной вазодилатацией и повышенной проницаемостью сосудов, обусловленной наличием одно- или многослойной базальной мембраны и фенестрированным эндотелием [3].

Однако, в доступной литературе отсутствуют данные, свидетельствующие о характере влияния фактора

роста эндотелия сосудов А (VEGF-A) на прогрессирование атопического дерматита (АтД) и герпесвирусной инфекции (ГВИ) [ссылка не актуальна, поскольку это оригинальные данные].

## Некоторые аспекты физиологии ангиогенеза

Установлено, что физиологический ангиогенез обусловлен равновесной активностью его стимуляторов (вазоэндотелиальный фактор (VEGF), ангиогенин, трансформирующий фактор, интерлейкин-8 и др.) и ингибиторов (эндостатин, тромбоспондин, ангиостатин, vascular endothelial growth factor receptor1 (VEGF-R1), вазостатин и др.) [3,12]. В качестве основного триггера ангиогенеза рассматривается хроническая гипоксия, которая и активирует ангиогенные импульсы посредством ряда цитокинов и факторов роста, основное действие которых направлено на эндотелиальные клетки, в результате чего они мигрируют за пределы базальной мембраны и принимают непосредственное участие в образовании сосудистых трубок [4,13].

Установлено, что основная роль в процессе образования и развития новых кровеносных микрососудов принадлежит ангиобластам, функциональная активность которых проявляется под влиянием фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), выступающим в качестве хемоаттрактанта. Доказано, что VEGF продуцируется различными клетками (макрофагами, фибробластами, лимфоцитами; остеобластами, кератиноцитами и др.). Основной функцией эндотелиального фактора является индукция клеточного деления эндотелиоцитов сосудов, микро- и макроваскулярных клеток кровеносных и лимфатических сосудов [5-7].

VEGF существует в нескольких изоформах — VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D и фактор роста плаценты, для которых доказан спектр биологической активности. Так VEGF-A на ранних стадиях развития организма выполняет функцию стимулятора пролиферации и миграции эндотелиоцитов, являясь ключевым регулятором ангиогенеза, ингибируя апоптоз эндотелиальных клеток и участвуя в регуляции проницаемости сосудистой стенки, оказывая таким образом ангиопротективное действие [7,8]. Ангиогенная роль VEGF-B доказана только в сосудистой сети миокарда, однако данный вариант эндотелиального фактора синтезируется в большом количестве и в нервной ткани, предотвращая апоптоз нейронов и оказывая тем самым нейропротективное действие (указанный лиганд изучается в части возможности его применения в лечении болезни Альцгеймера) [9]. Установлено, что функция VEGF-C и VEGF-D заключается в регуляции эмбрионального лимфогенеза в легочной ткани. Функциональная активность изоформы VEGF зависит от типа тирозин-протеинкиназ (RTK) рецепторов ((VEGFR) -1, -2 и -3.). Имеются сведения, что каждый лиганд, взаимодействуя с различным VEGF-R, способен вызывать противоположные физиологические эффекты [9,10].

Наряду с физиологической ролью в процессах образования сосудов, эндотелиальный фактор занимает одно из ведущих мест в развитии различных заболеваний, патогенез которых связан с патологическим ангиогенезом. Наиболее ярким примером является развитие ретинопатии, атопического дерматита, ревматоидного артрита, злокачественных новообразований, псориаза и др., сопровождающиеся усиленным ангиогенезом [11].

Несмотря на то, что к настоящему времени накопилось большое количество молекулярно-генетических, иммунологических исследований, посвященных роли семейства VEGF в развитии различных патологических процессов, многие аспекты влияния этого фактора требуют дальнейшего изучения, что позволит оказывать прецизионное воздействие на патологический процесс.

Вместе с тем определение уровня вазоэндотелиального фактора роста у пациентов атопическим дерматитом, может стать перспективным как для уточнения патогенетических механизмов воспаления при данном заболевании, в том числе при инфицировании ВПГ I и II типа, так и для прогнозирования дальнейшего течения болезни и обоснованного подхода к персонализированной терапии у детей с АтД.

**Цель исследования** — Установить клинко-диагностическое значение уровня вазоэндотелиального фактора роста в плазме крови детей с атопическим дерматитом на фоне инфицирования вирусом простого герпеса и паразитарной инвазии.

## Материалы и методы

Исследование аналитическое поперечное и представлено комплексным обследованием 140 пациентов с АтД в возрасте от 2 до 12 лет (медиана возраста 4,2 года), находившихся на стационарном лечении в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Астраханской области «Областная детская клиническая больница им. Н. Н. Силищевой» (ГБУЗ АО ОДКБ им. Н. Н. Силищевой) в период с 2020г. по 2022годы.

Выборка была разделена на группы: 70 детей раннего и младшего возраста с установленным диагнозом АтД; 70 детей с диагнозом атопический дерматит, инфицированных вирусом простого герпеса (АтД+ГВИ). Группу контроля составили 70 соматически здоровых детей.

В группах исследования пациенты были распределены в зависимости от степени тяжести АтД. В группе пациентов с АтД: средней степени тяжести — 62 ребенка, тяжелой степени тяжести — 8 детей; в группе пациентов с АтД+ГВИ: средней степени тяжести — 49 детей, тяжелой степени тяжести — 21 детей.

В обе группы исследования были включены пациенты с АтД в детском периоде, причём преобладали дети с распространённым процессом.

Гендерных различий как в группе с АтД ( $\chi^2=0,95$ ;  $df=1$ ;  $p=0,329$ ), так и в группе пациентов с АтД+ГВИ ( $\chi^2=3,11$ ;  $df=1$ ;  $p=0,078$ ) выявлено не было.

Доля детей, находящихся на искусственном или смешанном вскармливании в группе детей с АтД была статистически незначимо больше, нежели детей на естественном вскармливании ( $\chi^2=3,75$ ;  $df=1$ ;  $p=0,053$ ). В группе пациентов с АтД+ГВИ количество детей на искусственном или смешанном питании было статистически значимо больше ( $\chi^2=17,5$ ;  $df=1$ ;  $p<0,001$ ).

По данным аллергологического анамнеза частоте встречаемости пищевой аллергии ( $\chi^2=0,021$ ;  $df=1$ ;  $p=0,644$ ) и бытовой аллергии ( $\chi^2=0,78$ ;  $df=1$ ;  $p=0,374$ ) статистически значимых различий в исследуемых группах выявлено не было. В то же время в группе пациентов с АтД+ГВИ чаще выявлялась пыльцевая аллергия ( $\chi^2=9,0$ ;  $df=1$ ;  $p=0,003$ ) [Таблица 1].

Исследование проводилось с разрешения локального этического комитета (ЛЭК) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России), выписка из протокола заседания ЛЭК № 6 от «28» декабря 2022г. Поправок к исходному протоколу не было.

Критерии постановки диагноза и проводимая терапия соответствовала клиническим рекомендациям «Атопический дерматит — 2021-2022-2023», утвержденных Минздравом РФ 26.08.2021 [15].

**Таблица 1.** Исходные характеристики пациентов  
**Table 1.** Initial characteristics of patients

Клинические симптомы/ Clinical symptoms	Дети с АтД/ Children with AtD	Дети с АтД+ГВИ/ Children with AtD+HVI	P
Возраст/ Age	4,1 [2,3; 6,5]	4,3 [2,6; 6,9]	0,365
Средней степени тяжести/ Moderate severity	n=62	n=49	0,080
Тяжёлой степени тяжести/ Severe severity	n=8	n=21	0,146
Распространённый процесс поражения/ Common lesion process	n=67	n=63	0,072
Диффузный процесс поражения/ Diffuse lesion process	n=3	n=7	0,230
Гендерные различия/ Gender differences	девочки n=40 girls n=40	девочки n=44 girls n=44	0,135
	мальчики n=30 boys n=30	мальчики n=26 boys n=26	0,074
Дети на искусственном/ смешанном вскармливании/ Children on artificial/mixed feeding	n=42	n=56	0,310
Дети на естественном вскармливании/ Naturally fed children	n=28	n=14	0,186
Дети с пищевой аллергией/ Children with food allergies	n=25	n=29	0,055
Дети с бытовой аллергией/ Children with household allergies	n=10	n=31	0,240
Дети с пыльцевой аллергией/ Children with pollen allergies	n=7	n=11	0,780

**Примечание:** n — принятая в математике количественная характеристика.  
**Note:** n — a quantitative characteristic accepted in mathematics.

Обследование пациентов помимо сбора жалоб и анамнеза включало в себя физикальное обследование пациента по органам и системам; традиционное лабораторное обследование (клинический анализ крови, биохимический анализ крови); инструментальное обследование (электрокардиография, ультразвуковое исследование);

Специальное лабораторное обследование:

- определение специфических антител классов IgM и/или IgG к антигенам вируса ВПГ 1-2 типа методом иммуноферментного анализа (ИФА) наборами реагентов фирмы «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия;
- определение ДНК исследуемых герпесвирусов в образцах крови — методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью тест-систем производства ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, г. Москва;
- определение фактора роста эндотелия сосудов А (VEGF-A) в плазме крови пациентов проводилось методом ИФА высокочувствительными наборами реагентов HEA143Hu фирмы Cloud-Clone Corp. Референсные значения в диапазоне 1.0 — 98.6 пг/мл.

Статистическая обработка результатов выполнялась с использованием пакета прикладных статистических программ STATISTICA 12.0, StatSoft, Inc и SPSS-16.

В каждой группе для числовых показателей произведен расчет медианы (Me), значения 1 и 3 квартилей (Q1; Q3), 5 и 95 перцентилей; для каждой

категориальной переменной в группе указано абсолютное число и процентная доля. Для проверки статистических гипотез при сравнении количественных показателей в двух независимых группах использовали критерий Манна-Уитни (U). При сравнении категориальных переменных в группах применен критерий хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ). Для сравнения более двух групп количественных данных использовали критерий Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis test), при наличии статистически значимых различий для попарных сравнений использовали критерий Манна-Уитни (U). Расчёт критического уровня статистической значимости при сравнении более двух независимых групп проводился по формуле  $p=1-0,95^{1/n}$ , где n — количество проводимых сравнений. Для проверки нормальности распределения данных использовался критерий Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса (при  $n>50$  в группе) и критерий Шапиро-Уилка (при  $n<50$  в группе). Для проверки гипотез о гомогенности генеральных дисперсий использовался тест Левене. Изучение взаимосвязей между признаками проводили путем расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена(r). Корреляционные связи считали статистически значимыми при  $p<0,05$ . Сила корреляционной связи оценивалась качественно: при r от 0,0 до 0,3 — как отсутствие её или показатели слабой тесноты связи; при r от 0,4 до 0,7 — как умеренная; при r более 0,70 — как сильная.

## Результаты

Для большинства пациентов с АтД, независимо от клинической формы и степени тяжести процесса, оказалось характерным повышение уровня фактора роста эндотелия сосудов А в сыворотке крови, что представлено в таблицах ниже.

В группе контроля медиана и интерквартильные размахи показателя вазоэндотелиального фактора роста составили 9,59 [9,05; 10,78] нг/мл. В группе пациентов атопическим дерматитом уровень VEGF составил 15,27 [12,60; 18,66] нг/мл, что было статистически значимо выше ( $p_1 < 0,001$ ) по сравнению с группой контроля. В группе пациентов АтД+ГВИ уровень VEGF составил 22,20 [14,89; 30,00] нг/мл, что было статистически значимо выше данного показателя в группе конт-

роля ( $p_1 < 0,001$ ) и статистически значимо выше, чем в группе пациентов атопическим дерматитом ( $p_2 < 0,001$ ).

Повышение уровня VEGF, выявленное у детей с АтД, указывает на усиление процессов ангиогенеза и сосудистой проницаемости.

В то же время, значимое повышение уровня VEGF у детей с АтД+ГВИ, представляет интерес, так как указывает на стимуляцию вирусом простого герпеса выработки VEGF [Таблица 2].

В группе контроля медиана и интерквартильные размахи уровня вазоэндотелиального фактора роста составили 9,59 [9,05; 10,78] нг/мл. В группе пациентов АтД средней степени тяжести уровень VEGF составил 13,1 [12,6; 16,2] нг/мл, что было статистически значимо выше ( $p_1 < 0,001$ ) по сравнению с группой контроля. В группе пациентов АтД тяжелой степени тяжести

**Таблица 2.** Уровень вазоэндотелиального фактора роста у детей с атопическим дерматитом и атопическим дерматитом на фоне герпесвирусной инфекции

**Table 2.** The level of vasoendothelial growth factor in children with atopic dermatitis and atopic dermatitis on the background of herpesvirus infection

Показатель/Группа Indicator/Group	Медиана Median	Нижн. и верхн. квартиль Lower and upper quartile	5 и 95 процентиль 5 and 95 percentile
Контрольная группа Control group	9,59	[9,05; 10,78]	[2,10; 11,75]
Дети с АтД Children with ATD	15,27 $p_1 < 0,001$	[12,60; 18,66]	[10,10; 20,35]
Дети с АтД+ГВИ Children with AtD+HVI	20,20 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	[14,89; 30,00]	[11,62; 91,12]

**Примечание:** рассчитанный критический уровень статистической значимости  $p=0,017$ ;

-  $p_1$  — уровень стат. значимости различий с группой контроля;

-  $p_2$  — уровень стат. значимости различий с группой детей с АтД

**Note:** the calculated critical level of statistical significance is  $p=0.017$ ;

-  $p_1$  — stat level. significance of differences with the control group;

-  $p_2$  — stat level. significance of differences with a group of children with AtD

**Таблица 3.** Уровень вазоэндотелиального фактора роста у детей с атопическим дерматитом на фоне герпесвирусной инфекции в зависимости от степени тяжести

**Table 3.** The level of vasoendothelial growth factor in children with atopic dermatitis atopic dermatitis on the background of herpesvirus infection, depending on the severity

Показатель/Группа Indicator/Group	Медиана Median	Нижн. и верхн. квартиль Lower and upper quartile	5 и 95 процентиль 5 and 95 percentile
Контрольная группа/ Control group	9,59	[9,05; 10,78]	[2,10; 11,75]
Дети с АтД средней степени тяжести/ Children with AtD of moderate severity	13,1 $p_1 < 0,001$	[12,6; 16,2]	[10,1; 17,3]
Дети с АтД тяжелой степени тяжести/ Children with severe AtD	18,4 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	[15,71; 19,31]	[14,5; 20,35]
Дети с АтД+ГВИ средней степени тяжести/ Children with AtD+HVI of moderate severity	16,7 $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,004$	[14,1; 21,3]	[11,57; 22,8]
Дети с АтД+ГВИ тяжелой степени тяжести/ Children with severe AtD+HVI	28,2 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	[19,2; 31,2]	[18,6; 91,2]

**Примечание:** рассчитанный критический уровень статистической значимости  $p=0,006$

-  $p_1$  — уровень стат. значимости различий с группой контроля

-  $p_2$  — уровень стат. значимости различий с группой детей с АтД в соответствующей подгруппе

-  $p_3$  — уровень стат. значимости различий с средней степенью тяжести в соответствующей подгруппе

**Note:** the calculated critical level of statistical significance  $p=0.006$

-  $p_1$  is the level of statistical significance of differences with the control group

-  $p_2$  — stat level. significance of differences with the group of children with AtD in the corresponding subgroup

-  $p_3$  — stat level. significance of differences with moderate severity in the corresponding subgroup

уровень VEGF составил 18,4 [15,71; 19,31] нг/мл, что было статистически значимо выше ( $p_1 < 0,001$ ) по сравнению с группой контроля и статистически значимо выше ( $p_3 < 0,001$ ) по сравнению с группой пациентов атопическим дерматитом средней степени тяжести.

В группе пациентов АтД+ГВИ средней степени тяжести уровень VEGF составил 16,7 [14,1; 21,3] нг/мл, что было статистически значимо выше данного показателя в группе контроля ( $p_1 < 0,001$ ) и в группе пациентов АтД средней степени тяжести ( $p_2 = 0,004$ ).

В группе пациентов АтД+ГВИ тяжелой степени тяжести уровень VEGF составил 28,2 [19,2; 31,2] нг/мл, что было статистически значимо выше данного показателя в группе контроля ( $p_1 < 0,001$ ), в группе пациентов АтД+ГВИ средней степени тяжести ( $p_3 < 0,001$ ) и статистически значимо выше данного показателя в группе пациентов АтД тяжелой степени тяжести ( $p_2 < 0,001$ ).

С увеличением степени тяжести процесса наблюдается повышение уровня VEGF, выявленное как у детей с АтД, так и в группе пациентов АтД+ГВИ, что стимулирует процессы ангиогенеза, увеличивает сосудистую микропроницаемость, что усугубляется наличием герпесвирусной инфекции [Таблица 4].

Обнаруженные корреляционные взаимосвязи между такими клиническими показателями как лихенификация/шелушение ( $r=0,39$ ;  $p=0,045$ ), сухость кожи ( $r=0,23$ ;  $p=0,068$ ) и уровнем вазоэндотелиального фактора роста в группе пациентов с АтД расцениваются как слабые, что также прослеживается и в группе детей с АтД+ГВИ между показателями лихенификация/шелушение ( $r=0,46$ ;  $p=0,031$ ), сухость кожи ( $r=0,38$ ;  $p=0,051$ ) и уровнем вазоэндотелиального фактора роста.

Выявлены статистически значимые взаимосвязи слабой силы между наличием эксфолиаций и уровнем вазоэндотелиального фактора роста в группе пациентов с АтД ( $r=0,42$ ;  $p=0,039$ ) и статистически значимые взаимосвязи средней силы в группе детей с АтД+ГВИ ( $r=0,51$ ;  $p=0,026$ ), отражающие увеличение интенсивности раздражения кожных рецепторов воспалительными агентами с нарастанием уровня вазоэндотелиального фактора роста и сосудистой проницаемости, более выраженное при ГВИ.

Наличие положительных статистически значимых корреляционных взаимосвязей средней силы между такими клиническими показателями как отёк/папулезные элементы ( $r=0,59$ ;  $p=0,011$ ), корки/мокнутые ( $r=0,54$ ;  $p < 0,021$ ) и уровень вазоэндотелиального фактора роста в группе пациентов с АтД указывают на влияние данного фактора роста на экссудативные симптомы, что обусловлено способностью вазоэндотелиального фактора роста усиливать сосудистую проницаемость и ангиогенез. В группе детей с АтД+ГВИ наблюдаются более выраженные статистически значимые корреляционные взаимосвязи высокой силы между показателями отёк/папулезные элементы ( $r=0,83$ ;  $p < 0,001$ ), корки/мокнутые ( $r=0,78$ ;  $p < 0,001$ ) и уровень вазоэндотелиального фактора, что подтверждает стимулирующее влияние ГВИ на клиническое течение заболевания, выраженность данных экссудативных симптомов [Таблица 5].

**Таблица 4.** Корреляционные взаимосвязи между основными клиническими симптомами атопического дерматита и уровнем эндотелиального фактора роста А у детей с атопическим дерматитом и атопическим дерматитом на фоне герпесвирусной инфекции

**Table 4.** Correlations between the main clinical symptoms of atopic dermatitis and the level of endothelial growth factor A in children with atopic dermatitis topical dermatitis on the background of herpesvirus infection

Клинические симптомы Clinical symptoms	АтД AtD	АтД+ГВИ AtD+HVI
Эритема/ Erythema	$r=0,61$ $p < 0,001$	$r=0,87$ $p < 0,001$
Отек/папулезные элементы/ Edema/papular elements	$r=0,59$ $p=0,011$	$r=0,83$ $p < 0,001$
Корки/мокнутые/ Crust/wetness	$r=0,54$ $p=0,021$	$r=0,78$ $p < 0,001$
Экскориации/ Excoriation	$r=0,42$ $p=0,039$	$r=0,51$ $p=0,026$
Лихенификация/шелушение/ Lichenification/peeling	$r=0,39$ $p=0,045$	$r=0,46$ $p=0,031$
Сухость кожи/ Dry skin	$r=0,23$ $p=0,068$	$r=0,38$ $p=0,051$

**Примечание:**  $p$  — уровень статистической значимости коэффициентов корреляции  
**Note:**  $p$  — is the level of statistical significance of correlation coefficients

**Таблица 5.** Корреляционные взаимосвязи между наличием сопутствующих соматических заболеваний и уровнем вазоэндотелиального фактора роста у детей с атопическим дерматитом и атопическим дерматитом на фоне герпесвирусной инфекции

**Table 5.** Correlations between the presence of concomitant somatic diseases and the level of vasoendothelial growth factor in children with atopic dermatitis and atopic dermatitis on the background of herpesvirus infection

Сопутствующие заболевания Concomitant diseases	АтД AtD	АтД+ГВИ AtD+HVI
Бронхиальная астма/ Bronchial asthma	$r=0,35$ $p=0,115$	$r=0,38$ $p=0,056$
Аллергический ринит/ Allergic rhinitis	$r=0,41$ $p=0,021$	$r=0,59$ $p=0,001$
Аллергический риноконъюнктивит/ Allergic rhinoconjunctivitis	$r=0,38$ $p=0,045$	$r=0,56$ $p=0,002$
Дискинезия желчевыводящих путей/ Biliary dyskinesia	$r=0,11$ $p=0,812$	$r=0,13$ $p=0,773$
Гастрит, гастродуоденит/ Gastritis, gastroduodenitis	$r=0,15$ $p=0,756$	$r=0,18$ $p=0,731$
Реактивный панкреатит/ Reactive pancreatitis	$r=0,29$ $p=0,318$	$r=0,37$ $p=0,057$
Реактивная гепатомегалия/ Reactive hepatomegaly	$r=0,23$ $p=0,405$	$r=0,35$ $p=0,115$
Гепатоспленомегалия/ Hepatosplenomegaly	$r=0,15$ $p=0,756$	$r=0,19$ $p=0,758$
Лямблиоз/ Giardiasis	$r=0,29$ $p=0,318$	$r=0,31$ $p=0,262$
Амебиаз/ Amoebiasis	$r=0,27$ $p=0,379$	$r=0,3$ $p=0,281$
Глистные инвазии/ Worm infestations	$r=0,31$ $p=0,262$	$r=0,34$ $p=0,112$

**Примечание:**  $p$  — уровень статистической значимости коэффициентов корреляции  
**Note:**  $p$  — is the level of statistical significance of correlation coefficients

Присутствие положительных статистически значимых корреляционных взаимосвязей средней силы между такими сопутствующими заболеваниями как аллергический ринит ( $r=0,59$ ;  $p=0,001$ ), аллергический риноконъюнктивит ( $r=0,56$ ;  $p=0,002$ ) и уровнем вазоэндотелиального фактора роста в группе пациентов с АтД+ГВИ указывают на влияние данного фактора роста на экссудативные симптомы, что обусловлено его способностью усиливать сосудистую проницаемость, а также указывает на потенцирующее влияние инфицирования вирусом простого герпеса, как воспалительного агента, на разные патогенетические механизмы данных заболеваний: изменение характера циркуляции в кровеносных сосудах, сильную васкуляризацию, что приводит к заложенности носа и к экссудации, которая в свою очередь регулируется разнообразными нервными путями, опосредованными мускариновыми и холинэргическими рецепторами.

В группе детей с АтД наблюдаются менее выраженные статистически значимые корреляционные взаимосвязи высокой силы между заболеваниями аллергический ринит ( $r=0,41$ ;  $p=0,021$ ), аллергический риноконъюнктивит ( $r=0,38$ ;  $p=0,045$ ) и уровнем вазоэндотелиального фактора.

При анализе количества пациентов с сопутствующей патологией в исследуемых группах было выявлено, что присоединение ГВИ к АтД не только увеличивает яркость клинических симптомов, но и способствует проявлению других атопических заболеваний, например, таких как аллергические риниты и риноконъюнктивиты [Таблица 5].

В группе пациентов с АтД были выявлены корреляционные взаимосвязи средней силы между вазоэндотелиальным фактором роста и степенью тяжести заболевания ( $r=0,58$ ;  $p=0,001$ ), как и в группе детей с АтД+ГВИ ( $r=0,64$ ;  $p<0,001$ ).

Аналогичны статистически значимые взаимосвязи средней силы между уровнем вазоэндотелиального фактора роста и степенью тяжести заболевания как у детей с АтД ( $r=0,67$ ;  $p<0,001$ ), так и в группе детей с АтД+ГВИ ( $r=0,73$ ;  $p<0,001$ ).

Данные взаимосвязи отражают участие данного фактора роста в патогенетических звеньях, что объясняется усугублением тяжести атопического дерматита при герпесвирусной инфекции, ассоциированное с нарастанием вазоэндотелиального фактора роста.

Обнаружены статистически значимые взаимосвязи средней силы между уровнем гемоглобина ( $r=-0,43$ ;  $p=0,019$ ), количеством эритроцитов ( $r=-0,41$ ;  $p=0,022$ ) и уровнем вазоэндотелиального фактора роста в группе пациентов с АтД+ГВИ (Таблица 6).

Выявлены взаимосвязи слабой силы между количеством эритроцитов ( $r=-0,34$ ;  $p=0,045$ ), уровнем гемоглобина ( $r=-0,36$ ;  $p=0,041$ ) и уровнем вазоэндотелиального фактора роста в группе пациентов с АтД.

Возможно, снижение количества эритроцитов оказывает стимулирующее влияние на продукцию вазоэндотелиального фактора роста, потому что снижение эритроцитов может быть пусковым фактором для выработки вазоэндотелиального фактора роста и активации

ангиогенеза вследствие того, что эритропения сопровождается гипоксией клеток. Данный механизм реализуется посредством связывания циркулирующего белка VEGF с рецептором на клетках эндотелия, активации действия тирозинкиназы и запуска ангиогенеза [10].

Выявлены очень слабые корреляционные взаимосвязи между уровнем вазоэндотелиального фактора роста и биохимическими показателями крови в исследуемых группах пациентов с АтД и с АтД+ГВИ, не имеющие статистическую значимость [Таблица 7].

**Таблица 6.** Корреляционные взаимосвязи между показателями общего анализа крови пациентов атопическим дерматитом и уровнем вазоэндотелиального фактора роста у детей с атопическим дерматитом и атопическим дерматитом на фоне герпесвирусной инфекции  
**Table 6.** Correlations between the indicators of the general blood test of patients with atopic dermatitis and the level of vasoendothelial growth factor in children with atopic dermatitis and atopic dermatitis on the background of herpesvirus infection

	АтД AtD	АтД+ГВИ AtD+HVI
Эритроциты/ Red blood cells	$r=-0,34$ $p=0,045$	$r=-0,41$ $p=0,022$
Гемоглобин/ Hemoglobin	$r=-0,36$ $p=0,041$	$r=-0,43$ $p=0,019$
Лейкоциты/ White blood cells	$r=0,12$ $p=0,701$	$r=0,16$ $p=0,638$

**Примечание:** p — уровень статистической значимости коэффициентов корреляции  
**Note:** p — is the level of statistical significance of correlation coefficients

**Таблица 7.** Корреляционные взаимосвязи между биохимическими показателями крови пациентов атопическим дерматитом и уровнем вазоэндотелиального фактора роста у детей с атопическим дерматитом и атопическим дерматитом на фоне герпесвирусной инфекции  
**Table 7.** Correlations between the biochemical parameters of the blood of patients with atopic dermatitis and the level of vasoendothelial growth factor in children with atopic dermatitis and atopic dermatitis on the background of herpesvirus infection

	АтД AtD	АтД+ГВИ AtD+HVI
Общий белок/ Total protein	$r=-0,08$ $p=0,861$	$r=-0,1$ $p=0,915$
Альбумин/ Albumin	$r=-0,09$ $p=0,962$	$r=-0,12$ $p=0,813$
Глобулин/ Globulin	$r=0,11$ $p=0,859$	$r=-0,09$ $p=0,962$
Общий билирубин/ Total bilirubin	$r=-0,1$ $p=0,915$	$r=-0,12$ $p=0,813$
АЛТ/ ALT	$r=0,01$ $p=0,969$	$r=0,03$ $p=0,901$
АСТ/ AST	$r=0,02$ $p=0,813$	$r=0,05$ $p=0,913$
Глюкоза/ Glucose	$r=0,04$ $p=0,829$	$r=0,01$ $p=0,969$

**Примечание:** p — уровень статистической значимости коэффициентов корреляции  
**Note:** p — is the level of statistical significance of correlation coefficients

## Обсуждение результатов

Повышение уровня VEGF-A, выявленное у детей с АтД, указывает на усиление процессов ангиогенеза и сосудистой проницаемости. Это согласуется с работами И. Л. Соловьёвой, А. И. Кафаровой [16] и А. А. Лебеденко, О. Е. Семерник [17], где получены аналогичные данные.

Избыточная экспрессия VEGF при АтД у инфицированных герпесвирусом пациентов за счет активации ангиогенеза и повышения сосудистой проницаемости может способствовать большей выраженности экссудативных клинических симптомов, затяжному течению заболевания и стойкости кожных проявлений. Увеличение VEGF при АтД отмечено и в работе А. А. Лебеденко, О. Е. Семерник и др. [17]. С увеличением степени тяжести атопического дерматита наблюдается повышение уровня VEGF, выявленное как у детей с АтД, так и в группе пациентов АтД+ГВИ. Данный вывод коррелирует с результатами, полученными в работах Соломай Т. В., Семененко Т. А., Ведунова С. Л. и др. [18] и Тамразова О. Б., Чеботарева Т. А. и др. 2018г. [19].

Выявлены статистически значимые взаимосвязи между клиническими проявлениями и уровнем вазоэндотелиального фактора роста в группе пациентов с АтД+ГВИ, более выраженные при ГВИ, что подтверждает стимулирующее влияние ГВИ на клиническое течение заболевания, выраженность экссудативных симптомов посредством стимулирующего действия на выработку эндотелиального фактора роста с вовлечением различных патогенетических механизмов, в том числе, воздействием воспалительных медиаторов.

При анализе данных пациентов с сопутствующей патологией в исследуемых группах было выявлено, что присоединение ГВИ к АтД не только увеличивает проявление клинических симптомов, но и способствует проявлению других атопических заболеваний, например, таких как аллергические риниты и риноконъюнктивиты, что указывает на потенцирующее влияние инфицирования вирусом простого герпеса на интенсивность проявлений атопии и поддержание атопического воспаления в организме.

Выявленные взаимосвязи между уровнем вазоэндотелиального фактора роста и степенью тяжести заболевания отражают участие данного фактора роста в патогенетических звеньях АтД, что объясняется усугублением тяжести АтД при ГВИ, ассоциированным с нарастанием вазоэндотелиального фактора роста. Полученные нами данные согласуются с результатами исследований зарубежных коллег [20].

Полученные данные об изменениях вазоэндотелиального фактора роста у детей, пациентов АтД с маркерами ГВИ, расширяют представления о патогенезе заболевания и могут быть использованы в педиатрической практике для повышения качества диагностики, терапии и профилактики АтД.

Предикторами тяжелого течения атопического дерматита являются присоединение инфекции простого герпеса и паразитарной инвазии, повышение уровня

VEGF-A, поливалентная сенсibilизация и т.д. Дети, входящие в данную группу риска, нуждаются в тщательном наблюдении и контроле за течением и терапией атопического дерматита. Современный алгоритм ведения детей группы риска должен включать первичную и вторичную профилактику инфекции вируса простого герпеса и терапевтические методики, направленные на поддержание компонентов иммунной системы ребенка с атопическим дерматитом, защищающих от вторичных инфекций.

Результаты проведенного исследования подчеркивают значимость VEGF-A в патогенезе АтД, его роль в поддержании воспаления и развитии клинических изменений на коже. Уровень фактора роста эндотелия сосудов А в плазме крови у здоровых детей может быть использован в качестве контрольных значений у детей с различной патологией. По значению уровня VEGF-A можно судить о течении заболевания АтД, в том числе при инфицировании герпесвирусной инфекцией, динамике начальных симптомов, появлении новых симптомов и дальнейшем развитии всех признаков заболевания.

## Выводы

По результатам исследования получены следующие выводы:

1. Уровень фактора роста эндотелия сосудов А в сыворотке крови у детей с АтД выше, чем у здоровых детей, а у пациентов с АтД, инфицированных ГВИ, выше по сравнению с неинфицированными пациентами с АтД. Степень его повышения у данных категорий пациентов взаимосвязана со степенью тяжести АтД.
2. Присоединение ГВИ к АтД ухудшает клиническую симптоматику данного заболевания, что проявляется в статистически значимом увеличении количества эритематозных элементов, отёков и папул, корок, эскориаций и мокнутий.
3. С целью выявления групп риска тяжелого течения АтД рекомендуется исследование уровня фактора роста эндотелия сосудов А у детей при АтД и АтД+ГВИ.

Дальнейшие исследования в данном научном направлении могут помочь в формировании комплексного и углубленного представления о механизмах развития атопического дерматита, а также способствовать разработке новых патогенетически обоснованных подходов к лечению.

### Вклад авторов:

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

**Иманвердиева Н. А.** (ORCIDID: <https://orcid.org/0000-0002-0509-147X>): разработка концепции и дизайна, окончательное утверждение для публикации рукописи, согласие автора быть ответственным за все аспекты работы

**Башкина О. А.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4168-4851>): разработка концепции и дизайна, окончательное утверждение для публикации рукописи

**Author Contribution:**

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

**Imanverdiyeva N. A.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0509-147X>): development of the concept and design, final approval for the publication of the manuscript, the author's consent to be responsible for all aspects of the work

**Bashkina O. A.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4168-4851>): development of the concept and design, final approval for the publication of the manuscript

**Список литературы / References:**

- Imanverdiyeva N. A., Bashkina O. A., Kasymova Y. B. et al. Clinical and anamnestic aspects of atopic dermatitis in children. *Archiv Euromedica*. 2019; 8: 3.
- Bergkvist M., Henricson J., Iredahl F. Assessment of microcirculation of the skin using Tissue Viability Imaging: a promising technique for detecting venous stasis in the skin. *Microvascular Research*. 2015;101:2025.
- Guise E., Chade A. R. VEGF therapy for the kidney: emerging strategies. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2018; 315(4): F747-F751. doi: 10.1152/ajprenal.00617.2017
- Rosca E., Koskimaki J., Rivera C. Anti-angiogenic peptides for cancer therapeutics. *Current pharmaceutical biotechnology*. 2011; 12 (8): 1101–16.
- Berlanga-Acosta J., Camacho-Rodriguez H., Mendoza-Mari Y. et al. Epidermal Growth Factor in Healing Diabetic Foot Ulcers: From Gene Expression to Tissue Healing and Systemic Biomarker Circulation. 2020; 22(3): 24-31. doi: 10.37757/MR2020.V22.N3.7.
- Hussain R. M., Shaukat B. A., Ciulla L. M. et al. Vascular Endothelial Growth Factor Antagonists: Promising Players in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Drug Des Devel Ther*. 2021; 15: 2653-2665. doi: 10.2147/DDDT.S295223.
- Melincovici C. S., Bosca A. B., Susman S. et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) — key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol*. 2018; 59(2): 455-467.
- Pan Z. G., Mao Y., Sun F. Y. VEGF enhances reconstruction of neurovascular units in the brain after injury. *Sheng Li Xue Bao*. 2017; 69(1): 96-108.
- Thomas J., Baker K., Han J. Interactions between VEGF and Notch signaling pathways in endothelial and neural cells. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2013; 70 (10): 1779–92.
- Wisznia S., Schwarz Q. Exploring the Intracrine Functions of VEGF-A. *Biomolecules*. 2021; 11(1): 128. doi: 10.3390/biom11010128.
- Brown J., Pandey A. K., Singhi E. K., Arroyo J. P., Ikizler T. A., Gould E. R., Beckman J. A., Harrison D. G., Moslehi J. Mechanisms of VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Inhibitor-Associated Hypertension and Vascular Disease. *Hypertension*. 2018; 71(2): e1-e8. doi: 10.1161/HYPERTEN-SIONAHA.117.10271.
- Степанова Т. В., Иванов А. Н., Попыхова Э. Б., Лагутина Д. Д. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ. *Современные проблемы науки и образования*. 2019; 1. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28530>. (дата обращения: 24.03.2023).
- Stepanova T. V., Ivanov A. N., Pykhova E. B. et al. Molecular markers of endothelial dysfunction. 2019; 1. *Modern problems of science and education*. [Electronic resource]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28530> (accessed: 03/24/2023) [in Russian].
- Шапошникова К. В., Башкина О. А., Логунов О. В. и др. Клинико-диагностическое значение компонентов комплемента при крапивнице и atopическом дерматите у детей. *Астраханский медицинский журнал*. 2013; 8(2): 88-93. Shaposhnikova K. V., Bashkina O. A., Logunov O. V. et al. Clinical and diagnostic significance of complement components in urticaria and atopic dermatitis in children. *Astrakhan Medical Journal*. 2013; 8(2): 88-93. [in Russian].
- Корреляционный анализ. Использование MS Excel для расчета коэффициента корреляции: Учебно-методическое пособие для студентов. Казань, 2011; 18 с. Correlation analysis. Using MS Excel to calculate the correlation coefficient: An educational and methodological guide for students. Kazan, 2011; 18 p. [in Russian].
- Клинические рекомендации — Атопический дерматит — 2021-2022-2023 — Утверждены Минздравом РФ (дата утверждения 26.08.2021); 46 с. Clinical recommendations — Atopic dermatitis — 2021-2022-2023 — Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation (approval date 08/26/2021); 46 p. [in Russian].
- Соловьёва И. Л., Кафарова А. И., Соколова Т. В. и др. Клинико-иммунологический мониторинг при atopическом дерматите у детей в Ульяновской области. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2023; 1: 28-36. doi: 10.14427/jipai.2023.1.28.
- Solovyova I. L., Kafarova A. I., Sokolova T. V. et al. Clinical and immunological monitoring of atopic dermatitis in children in the Ulyanovsk region. *Journal Immunopathology, allergology and infectology*. 2023; 1: 28-36. doi: 10.14427/jipai.2023.1.28. [in Russian].
- Лебеденко А. А., Семерник О. Е., Кислов Е. О. и др. Значение фактора роста эндотелия сосудов в патогенезе atopического дерматита у детей. *Вестник ВолгГМУ*. 2018; 3 (67): 64-66. doi: 10.19163/1994-9480-2018-3(67)-121-123
- Lebedenko A. A., Semernik O. E., Kislov E. O., et al. The importance of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of atopic dermatitis in children. *Bulletin of the VolgSMU*. 2018; 3 (67):64-66. doi: 10.19163/1994-9480-2018-3(67)-121-123. [in Russian].
- Соломай Т. В., Семенов Т. А., Ведунова С. Л. и др. Роль активной герпес-вирусной инфекции в формировании atopического дерматита и псориаза. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022; 42(3): 94–102. doi: 10.18699/SSMJ20220312
- Solomay T. V., Semenenko T. A., Vedunova S. L. et al. The role of active herpesvirus infection in the formation of atopic dermatitis and psoriasis. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022; 42(3): 94–102. doi: 10.18699/SSMJ20220312. [in Russian].
- Тамразова О. Б., Чеботарева Т. А., Стадникова А. С., Таганов А. В. Клинические проявления инфекции простого герпеса у детей, страдающих atopическим дерматитом. *Рос вестн перинатол и педиатр*. 2018; 63:(6): 15–22. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–15–22.
- Tamrazova O. B., Chebotareva T. A., Stadnikova A. S., Taganov A. V. Clinical manifestations of herpes simplex virus infection in children with atopic dermatitis. *Ros Vestn Perinatol and Pediatr* 2018; 63(6): 15–22. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–15–22. [in Russian].
- Saban M. R., Davis C. A., Avelino A., et al. VEGF signaling mediates bladder neuroplasticity and inflammation in response to BCG. *BMC Physiology*. 2011; 11: 16



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-3-206-212

УДК [616.15-003.821-06:616.61-002-076]-055.2

EDN: PWVGTW



**А. А. Козлова\*<sup>1,2</sup>, В. П. Раужева<sup>1</sup>, А. Р. Юняев<sup>1</sup>, В. В. Майоров<sup>2</sup>,  
Е. В. Манякина<sup>2</sup>, В. А. Кокорин<sup>1,3</sup>, Е. С. Столяревич<sup>4,5</sup>, Н. Г. Потешкина<sup>5,6</sup>**

<sup>1</sup>— ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, кафедра госпитальной терапии им. академика П. Е. Лукомского лечебного факультета, Москва, Россия

<sup>2</sup>— ГБУЗ «ГКБ № 15 ДЗМ», Москва, Россия

<sup>3</sup>— ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», кафедра госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики, Москва, Россия

<sup>4</sup>— ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, кафедра нефрологии ФДПО, Москва, Россия

<sup>5</sup>— ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», Москва, Россия

<sup>6</sup>— ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, кафедра общей терапии ФДПО, Москва, Россия

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ AL-АМИЛОИДОЗА С ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ И РАЗВИТИЕМ НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У МОЛОДОЙ ЖЕНЩИНЫ

**A. A. Kozlova\*<sup>1,2</sup>, V. P. Rauzheva<sup>1</sup>, A. R. Yunyaev<sup>1</sup>, V. V. Mayorov<sup>2</sup>,  
E. V. Manyakina<sup>2</sup>, V. A. Kokorin<sup>1,3</sup>, E. S. Stolyarevich<sup>4,5</sup>, N. G. Poteshkina<sup>5,6</sup>**

<sup>1</sup>— Pirogov Russian National Research Medical University, P. E. Lukomsky Department of Hospital Therapy of Medicine faculty, Moscow, Russia

<sup>2</sup>— Municipal Clinical Hospital № 15 of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

<sup>3</sup>— Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Department of Hospital Therapy with courses in Endocrinology, Hematology and Clinical Laboratory Diagnostics, Moscow, Russia

<sup>4</sup>— A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Department of Nephrology of Faculty of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

<sup>5</sup>— City Clinical Hospital № 52 of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

<sup>6</sup>— Pirogov Russian National Research Medical University, Department of General Therapy of Faculty of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

## A Case Report of AL-Amyloidosis with «Hepatic Disguise» of Nephrotic Syndrome

### Резюме

Амилоидоз характеризуется поражением нескольких систем органов, что приводит к более поздней постановке диагноза и прогрессированию патологического процесса. Представленный клинический случай демонстрирует длительный диагностический поиск у пациентки с AL-амилоидозом. В литературе наиболее часто описывают манифестацию заболевания с поражения почек, что проявляется нефротическим синдромом. Данный случай интересен тем, что поводом для госпитализации в стационар послужило поражение печени. Лабораторно обнаружены холестатический и цитолитический синдромы, дислипидемия. Был проведен дифференциально-диагностический поиск среди нозологий с поражением печени. В стационаре был впервые выявлен нефротический синдром и проведена пункционная нефробиопсия, позволившая установить диагноз AL-амилоидоза с сочетанным поражением желудочно-кишечного тракта, печени и почек.

**Ключевые слова:** AL-амилоидоз, нефротический синдром, нефробиопсия

### Конфликт интересов

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

\*Контакты: Анна Андреевна Козлова, e-mail: annakoz15@mail.ru

\*Contacts: Anna A. Kozlova, e-mail: annakoz15@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-4321-1927>

## Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 27.02.2024 г.

Принята к публикации 24.04.2024 г.

**Для цитирования:** Козлова А. А., Раужева В. П., Юняев А. Р. и др. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ AL-АМИЛОИДОЗА С ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ И РАЗВИТИЕМ НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У МОЛОДОЙ ЖЕНЩИНЫ. Архив внутренней медицины. 2024; 14(3): 206-212. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-3-206-212. EDN: PWVGTW

## Abstract

Amyloidosis is characterized by damage to several organ systems, which leads to diagnostic delays and progression of the pathological process. The described clinical case demonstrates a long diagnostic search in a patient with AL-amyloidosis. According to the literature, the most often described manifestation of the disease is kidney damage that manifests as nephrotic syndrome. This case is interesting because the reason for hospitalization was liver damage. Laboratory tests revealed cholestatic and cytolytic syndromes and dyslipidemia. Differential diagnostic included diseases with liver damage. In the hospital nephrotic syndrome was identified, renal biopsy was performed that proved the diagnosis of AL-amyloidosis with combined damage to the gastrointestinal tract, liver and kidneys.

**Key words:** AL-amyloidosis, nephrotic syndrome, renal biopsy

## Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

## Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 27.02.2024

Accepted for publication on 24.04.2024

**For citation:** Kozlova A. A., Rauzheva V. P., Yunyayev A. R. et al. A Case Report of AL-Amyloidosis with «Hepatic Disguise» of Nephrotic Syndrome. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(3): 206-212. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-3-206-212. EDN: PWVGTW

## Введение

Амилоидоз — группа заболеваний, отличительным признаком которых является отложение в тканях и органах фибриллярного гликопротеида амилоида [1]. AL-амилоидоз является наиболее распространенной и тяжелой формой амилоидоза, при которой белком-предшественником для формирования фибрилл считаются моноклональные легкие цепи иммуноглобулинов (в 74–80 % случаев цепи  $\lambda$ -типа) [2, 3].

Заболеемость AL-амилоидозом составляет 3–12 случаев на 1 млн населения в год, однако по данным аутопсий этот показатель может быть выше [4, 5]. AL-амилоидоз чаще встречается у мужчин, преимущественно во второй половине жизни с медианой возраста 60 лет, а доля пациентов моложе 50 лет — менее 10 % [6].

AL-амилоидоз встречается при макроглобулинемии Вальденстрема, миеломной болезни, но также бывает и идиопатическим (первичным) [1].

Клинические формы AL-амилоидоза обусловлены единым этиологическим фактором — В-лимфоцитарной дискразией, характеризующейся формированием аномального клона плазматических или В-клеток в костном мозге, которые продуцируют аномальные иммуноглобулины, обладающие амилоидогенностью [1]. В результате скопления таких иммуноглобулинов происходит нарушение функции органов, что и является основным звеном патогенеза амилоидоза и обуславливает развитие клинической картины заболевания.

Одним из ведущих клинических проявлений при AL-амилоидозе является поражение почек с развитием амилоидной нефропатии, характеризующейся неуклонно прогрессирующим течением с последовательной сменой стадий: протеинурия, нефротический синдром, хроническая почечная недостаточность. Помимо почек при AL-амилоидозе в патологический процесс могут

вовлекаться: сердце с развитием клинической картины рестриктивной кардиомиопатии; желудочно-кишечный тракт с проявлениями в виде тяжелой диареи или динамической непроходимости, которые чаще связаны с нарушениями моторики кишечника вследствие дисфункции автономных нервных сплетений; печень — с развитием холестатического синдрома [1,7].

Данный клинический случай демонстрирует длительный диагностический поиск у пациентки с поражением печени и почек при AL-амилоидозе.

## Описание клинического случая

Пациентка А., 43 года, 24.12.2022г поступила в городскую клиническую больницу № 15 им. О.М. Филатова города Москва (ГБУЗ «ГКБ № 15 ДЗМ») с жалобами на слабость, отеки нижних конечностей, значительное увеличение живота, потерю веса, язвочки во рту, выпадение волос.

Из анамнеза известно, что в августе 2022г стала отмечать учащенное сердцебиение, склонность к гипотонии и выпадение волос, в связи с чем обратилась к врачу-терапевту по месту жительства. В ходе обследования обнаружен высокий уровень холестерина (со слов — 10,5 ммоль/л). Назначена терапия розувастатином в дозировке 20 мг, принимала препарат в течение 2,5 месяцев, повторно лабораторные исследования не проводились.

В сентябре 2022г отметила снижение массы тела на 8 кг. С середины ноября того же года стала замечать увеличение живота в объеме, отеки нижних конечностей. В связи с указанными жалобами в конце ноября 2022г была госпитализирована в онкологический диспансер, где проведена лапаротомическая резекция правого яичника по поводу муцинозной цистаденомы. Во время

операции эвакуированы 3 литра асцитической жидкости желтого цвета с последующей установкой дренажа в брюшной полости. В ходе обследования выявлено снижение уровня общего белка до 44 г/л, увеличение скорости оседания эритроцитов до 35 мм/час, повышение содержания щелочной фосфатазы до 898 ЕД/л, аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, тромбоцитов до  $650 \cdot 10^9$ /л. Учитывая гипопроteinемию, отечно-асцитический, цитолитический и холестатический синдромы, был заподозрен цирроз печени, проводилась симптоматическая терапия. После выписки в конце декабря того же года проведена магнитно-резонансная томография брюшной полости с внутривенным контрастированием: картина асцита, гепатомегалии, очаговых образований в правой доле печени, сомнительные в отношении патологической инфильтрации желудочно-сальниковые и брыжеечные лимфоузлы, признаки стеатогепатоза. В связи с подозрением на опухолевый процесс и с целью исключения цирроза печени была проведена биопсия печени, на которой обнаружили атипичные гепатоциты. С целью исключения гепатоцеллюлярной карциномы проведено иммуногистохимическое исследование: с учетом морфологической картины и фенотипирования — ткань печени с отеком, очаговыми некротическими и дисрегенераторными изменениями гепатоцитов, что может быть характерно для токсического гепатоза. Достоверных признаков опухолевого роста в пределах исследуемого материала не выявлено. Таким образом, наличие метастазов и гепатоцеллюлярная карцинома были исключены, однако, имелись признаки токсического поражения печени.

В связи с прогрессирующим ухудшением состояния пациентка госпитализирована в ГБУЗ «ГКБ № 15 ДЗМ». При осмотре на момент поступления обращали на себя внимание кахексия (индекс массы тела  $15,7 \text{ кг/м}^2$ ), периферические отеки на голенях и стопах, умеренные трофические изменения кожи нижних конечностей, краевая субиктеричность склер, афтозный стоматит.

Дыхание регулярное, ослабленное в базальных отделах, хрипов нет, частота дыхательных движений 19 /мин, сатурация на воздухе 97%. Артериальное давление на обеих руках 115/70 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений 100 /мин, ритм правильный, тоны сердца приглушены, шумы отсутствовали. Язык бледно-розовый, без налета, влажный. Живот симметричный, увеличен за счет асцита, при пальпации мягкий и безболезненный. Печень увеличена на 4 см, нижний край заострен, селезенка не пальпируется. Отмечалась склонность к запорам. Мочеиспускание не нарушено, диурез 700 мл в сутки. Хронические заболевания в анамнезе: хронический гастрит, хронический колит. Аллергия на поливитаминный комплекс. Наследственность отягощена: ревматоидный артрит у матери.

Выполнена электрокардиография при поступлении: синусовая тахикардия, частота сердечных сокращений 103 удара в минуту, нормальное положение электрической оси сердца; низкий вольтаж комплексов QRS во всех отведениях. По данным эхокардиографии: камеры сердца нормальных размеров, утолщения стенок левого желудочка более 1,1 см в диастолу не выявлено, зоны нарушения локальной сократимости отсутствовали, фракция выброса 68% по Симпсону, признаков диастолической дисфункции не выявлено; отмечались пролабирование створок митрального клапана до 3 мм, митральная и трикуспидальная регургитация I степени; перикард — без патологии.

Проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости: портальной гипертензии не выявлено, обнаружена генерализованная лимфаденопатия. По результатам лабораторных исследований исключены вирусные гепатиты В и С как возможная причина патологии печени. С целью исключения аутоиммунного генеза поражения печени, проведено серологическое исследование: маркеры аутоиммунного поражения печени отрицательные (антитела (АТ) к митохондриям IgG+A+M <1:40 титр, АТ к микросомам печени

Таблица 1. Динамика анализа мочи за время пребывания в стационаре.

Показатель	Референсные значения	26.12.2022г	03.01.2023г	11.01.2023г	16.01.2023г
Удельный вес, г/мл	1,010 — 1,025	1,017	1,023	1,027	1,026
Белок полуколичественный, г/л	0	3,00 (3+)	3,00 (3+)	6,00 (3+)	3,00 (3+)
Белок количественно (суточная протеинурия), г/л	0,00 — 0,15		3,76		
Эритроциты, в поле зрения	0	0	0	0	0
Лейкоциты, в поле зрения	0 — 3	1	1	2	1
Цилиндры гиалиновые, в поле зрения	0	2	1	1	2
Бактерии, в поле зрения	0	0	0	0	0

Table 1. Dynamics of urine analysis during hospitalization.

Parameter	Reference Value	26.12.2022	03.01.2023	11.01.2023	16.01.2023
Urine specific gravity, g/mL	1,010 — 1,025	1,017	1,023	1,027	1,026
Protein semi-quantitative, g/L	0	3,00 (3+)	3,00 (3+)	6,00 (3+)	3,00 (3+)
24-hour urine protein, g/L	0,00 — 0,15		3,76		
Erythrocytes, cells in the field of view	0	0	0	0	0
Leukocytes, cells in the field of view	0 — 3	1	1	2	1
Hyaline casts, cells in the field of view	0	2	1	1	2
Bacteria, cells in the field of view	0	0	0	0	0

и почки, IgG+A+M <1:40 титр, АТ к миелопероксидазе (МПО), IgG <1.5 отн. ед./мл., АТ к нативной ДНК IgG — 1.20 МЕ/мл, антинуклеарный фактор <1:160, АТ к кардиолипину, IgG+A+M 9.50 отн.ед./мл, АМА, IgG+A+M <1:40 титр, SMA, IgG+A+M <1:40 титр, АТ к микросомам печени и почки, IgG+A+M <1:40 титр).

По результатам лабораторных тестов (табл. 1, 2, 3), обнаружены гиперхолестеринемия, протеинурия 3,76 г/сут, цилиндрурия, гипопроteinемия, гипоальбуминемия, что соответствовало лабораторной картине нефротического синдрома. На протяжении всей госпитализации отмечался тромбоцитоз как следствие нефротического синдрома и гиперкоагуляции. Также выявлено увеличение гамма-глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы, что указывало на синдром холестаза.

Ввиду наличия лимфаденопатии в совокупности с афтозным стоматитом и нефротическим синдромом подозревалась системная красная волчанка, которая

была исключена по результатам обследования (низкий уровень АТ к нативной двуспиральной ДНК, отрицательный антиген Смита, отрицательный антинуклеарный фактор, нормальные уровни С3, С4 — компонентов комплемента), также для данного заболевания нехарактерны лейкоцитоз, тромбоцитоз, отсутствие суставного синдрома, наблюдавшиеся у пациентки.

В связи с системностью процесса и полиорганным поражением был заподозрен первичный амилоидоз.

11.01.2023г была проведена пункционная нефробиопсия (рис. 1, 2): в препарате 30 клубочков, в большинстве из них определяются отложения эозинофильных, PAS-негативных бесклеточных масс в мезангии и в стенке капиллярных петель, сохранены же стенки капиллярных петель не утолщены, одноконтурные, имеется диффузно-очаговый фиброз интерстиция и атрофия канальцев, занимающие около 30-40 % почечной паренхимы, определяется неспецифическая инфильтрация

Таблица 2. Динамика биохимических показателей крови.

Показатель	Референсные значения	24.12.2022	26.12.2022	03.01.2023	12.01.2023
Аланинамино-трансфераза, Ед/л	0 — 41	72,1	63,0	51,0	52,1
Альбумин, г/л	35 — 52		20,5	21,5	
Альфа-амилаза, Ед/л	25 — 115		36,8		
Аспаратамино-трансфераза, Ед/л	0 — 40	87,8	77,0	59,0	70,6
Билирубин общий, мкмоль/л	1,7 — 21	16,7	11,9	10,4	14,3
Гамма-глутамилтранс-пептидаза, Ед/л	0 -38		552,0		
Калий, мМоль/л	3,5 — 5,1		4,50		
Креатинин, мкмоль/л	53 — 97		87,0	106,0	
Скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	>60		70	55	
Лактатдегидроге-наза, Ед/л	120 — 246		348,0	330,0	
Мочевая кислота, мкмоль/л	155 — 357		234		
Мочевина, мМоль/л	2,6 — 7,2		7,20	7,80	
Натрий, мМоль/л	135 — 151		132,0		
Общий белок, г/л	66 — 88		39,7	42,7	
Тиреотропный гормон, мМЕ/л	0,27 — 4,2		2,57		
Холестерин общий, мМоль/л	3,1 — 5,2		9,89		
Щелочная фосфатаза, Ед/л	70 — 290		1958,0	1799,0	

Table 2. Dynamics of biochemical blood test parameters.

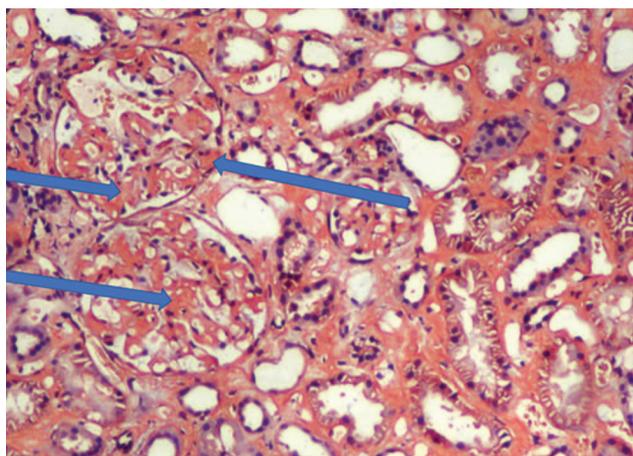
Parameter	Reference Value	24.12.2022	26.12.2022	03.01.2023	12.01.1023
Alanine aminotransferase, U/L	0 — 41	72,1	63,0	51,0	52,1
Albumin, g/L	35 — 52		20,5	21,5	
α-Amylase, U/L	25 — 115		36,8		
Aspartate aminotransferase, U/L	0 — 40	87,8	77,0	59,0	70,6
Total bilirubin, μmol/L	1,7 — 21	16,7	11,9	10,4	14,3
Gamma-glutamyl transferase, U/L	0 -38		552,0		
Potassium, mmol/L	3,5 — 5,1		4,50		
Creatinine, μmol/L	53 — 97		87,0	106,0	
Glomerular filtration rate using to the formula CKD-EPI, ml/min/1,73m <sup>2</sup>	>60		70	55	
Lactate Dehydrogenase, U/L	120 — 246		348,0	330,0	
Uric Acid, μmol/L	155 — 357		234		
Urea, mmol/L	2,6 — 7,2		7,20	7,80	
Sodium, mmol/L	135 — 151		132,0		
Total protein, g/L	66 — 88		39,7	42,7	
Thyroid-stimulating hormone, mIU/L	0,27 — 4,2		2,57		
Total cholesterol, mmol/L	3,1 — 5,2		9,89		
Alkaline Phosphatase, U/L	70 — 290		1958,0	1799,0	

Таблица 3. Динамика показателей клинического анализа крови.

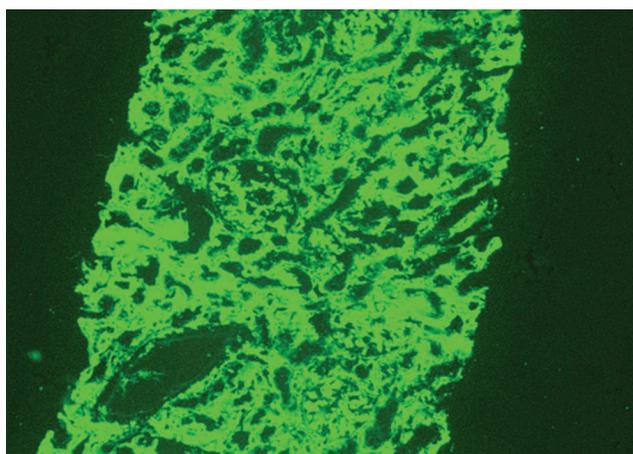
Показатель	Референсные значения	24.12.2022г	03.01.2023г	10.01.2023г	16.01.2023г
Гемоглобин, г/л	120 — 140	114	96	112	108
Эритроциты, кл*10 <sup>12</sup> /л	3,9 — 4,7	3,5	3,2	3,0	3,5
Тромбоциты, кл*10 <sup>9</sup> /л	150 — 450	647	574	522	546
Лейкоциты, кл*10 <sup>9</sup> /л	4,0 — 9,0	11,6	17,6	9,6	12,5

Table 3. Dynamics of clinical blood test parameters.

Parameter	Reference Value	24.12.2022	03.01.2023	10.01.2023	16.01.2023
Hemoglobin, g/L	120 — 140	114	96	112	108
Erythrocytes, cells*10 <sup>9</sup> /L	3,9 — 4,7	3,5	3,2	3,0	3,5
Thrombocytes, cells*10 <sup>9</sup> /L	150 — 450	647	574	522	546
Leucocytes, cells*10 <sup>9</sup> /L	4,0 — 9,0	11,6	17,6	9,6	12,5



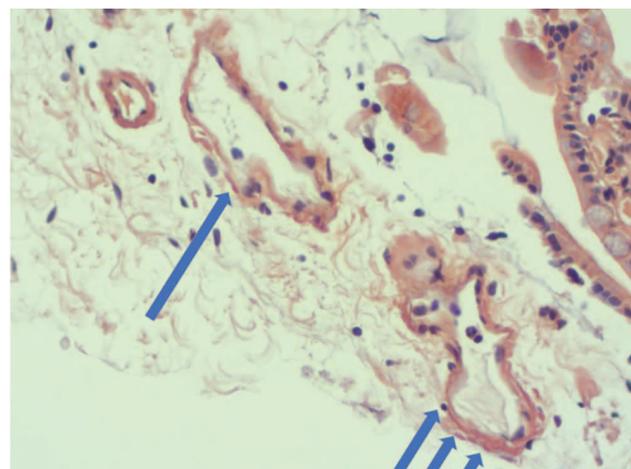
**Рисунок 1.** Препарат почки, окраска Конго красным — положительное окрашивание материала, инфильтрирующего клубочки, артерии и артериолы  
**Figure 1.** Kidney specimen, Congo red staining — positive staining of material infiltrating the glomeruli, arteries and arterioles



**Рисунок 2.** Препарат почки, иммунофлуоресценция. При иммунофлуорисцентном окрашивании отмечается отложение лямбда-цепей  
**Figure 2.** Kidney specimen, immunofluorescence. Immunofluorescence staining shows deposition of lambda chains

интерстиция мононуклеарами в зонах фиброза без явлений тубулита, в просвете отдельных атрофичных канальцев определяются крупные белковые цилиндры, артерии и артериолы — без особенностей. Окраска Конго красным — положительное окрашивание материала, инфильтрирующего клубочки, артерии и артериолы. В поляризованном свете отмечается яблочно-зеленое свечение в проекции отложения бесклеточных масс. Иммунофлуоресценция: IgG — негативно. IgM+, λ+. IgA — негативно. C3 — негативно. C1q — нет. Карра — цилиндры+. λ — в проекции отложения бесклеточных масс ++, в интерстиции +++. Фибрин — нет. Заключение: Амилоидоз почки (AL-амилоидоз).

Выполнена эзофагогастродуоденоскопия для взятия биопсии на амилоид, выявлены кандидоз пищевода, недостаточность кардии, поверхностный гастрит, хронический бульбодуоденит. По данным биопсии (рис. 3): три кусочка слизистой двенадцатиперстной кишки с очаговыми кровоизлияниями и полнокровием сосудов собственной пластинки слизистой, отёком стромы,



**Рисунок 3.** Биопсия двенадцатиперстной кишки (стрелками указаны аморфные массы розовато-красного цвета вокруг сосудов в препарате двенадцатиперстной кишки)

**Figure 3.** Biopsy of the duodenum (the arrows indicate amorphous pinkish-red masses around the vessels in the duodenum specimen)

рассеянной слабовыраженной лимфоплазмочитарной инфильтрацией; при окраске Конго-Рот наблюдается положительное окрашивание депозитов амилоида в стенках сосудов, слабо положительное окрашивание собственной пластинки слизистой оболочки.

Установлен диагноз «AL-амилоидоз с поражением почек (нефротический синдром), желудочно-кишечно-тракта, печени».

Пациентке проводилась симптоматическая терапия: диуретическая — для купирования гиперволемии при нефротическом синдроме, изолированного асцита (фуросемид 80 мг перорально и спиронолактон 150 мг перорально), инфузии альбумина — для коррекции гипоальбуминемии, а также терапия глюкокортикостероидами (ГКС) (преднизолон 45 мг в сутки).

Пациентка консультирована гематологом, с целью исключения миеломной болезни выполнена стерильная пункция: плазматические клетки — 4,8%. Также проведена рентгенография костей черепа, ребер, таза: очаги деструкции исключены. Достоверных признаков миеломной болезни не выявлено. В последующем рекомендовано обследование у гематолога по месту жительства с целью исключения лимфопролиферативного заболевания, так как по данным иммунофлюоресценции нельзя исключить сопутствующую болезнь отложения легких цепей.

На момент выписки отмечалось улучшение состояния пациентки: уменьшение отеков и асцита, отсутствие субиктеричности склер, нормализация диуреза. На амбулаторный этап лечения было рекомендовано продолжить прием ГКС в дозе 45 мг в сутки и диуретических препаратов (спиронолактон 25 мг в сутки и фуросемид 40 мг в сутки).

## Обсуждение

По данным отечественной и зарубежной литературы одним из частых проявлений AL-амилоидоза является развернутая клиническая и лабораторная картина нефротического синдрома [1, 8]. В описанном случае заболевание дебютировало с поражения печени — лабораторной картины синдромов холестаза и цитолиза. Вовлечение печени в патологический процесс при AL-амилоидозе наблюдается практически в 100% случаев. При этом функция печени чаще остается сохраненной [1]. Клинические печеночные проявления наблюдаются лишь у 30% пациентов и обычно представляют собой увеличение печени, сопровождающееся изолированным повышением уровня щелочной фосфатазы в сыворотке крови без признаков печеночной недостаточности [9]. Согласно патоморфологическому исследованию, в котором были исследованы 46 биоптатов печени пациентов с амилоидозом, выявлено 87% случаев AL-амилоидоза. Причем среди этих пациентов, лишь у 15% были признаки гепатаргии с асцитом и гепатомегалией [10].

В стационаре в представленном клиническом случае у пациентки также был выявлен нефротический синдром, и для окончательного установления диагноза системного амилоидоза была проведена нефробиопсия. Морфологическое исследование имеет решающее значение в диагностике амилоидоза. Амилоид обладает

способностью к двойному лучепреломлению, что проявляется свечением в поляризованном свете предварительно окрашенных конго красным препаратов амилоида с изменением красного цвета конгофильных амилоидных отложений на яблочно-зеленый (дихроизм) [1]. Для определения состава амилоида проведено иммунофлюоресцентное окрашивание, которое является более чувствительным как для диагностики AL-амилоидоза, так и для его типирования по сравнению с иммуногистохимией (от 65 до 85% по сравнению с 38 до 87% соответственно) [11].

В последнее время все чаще появляются сообщения о случаях AL-амилоидоза, когда печень является единственным пораженным органом [12, 13], что значительно затрудняет диагностику в виду неспецифичности начальных симптомов. В приведенном клиническом случае, несмотря на системное поражение, отечно-асцитический синдром и гепатомегалия были ведущими в клинической картине, что обусловило длительный дифференциально-диагностический поиск среди нозологий с поражением печени: онкологический поиск (в связи с наличием цистаденомы яичников в анамнезе исключали метастатическое поражение печени), аутоиммунные заболевания печени, цирроз, токсический гепатит, гепатоцеллюлярная карцинома. Учитывая, что на прогноз таких пациентов в первую очередь влияет раннее установление диагноза, представляется целесообразным поделиться данным клиническим случаем с нетипичной манифестацией заболевания.

Лечение таких пациентов проводят в специализированных учреждениях с помощью высоких доз ГКС в сочетании с химиотерапевтическими препаратами. При AL-амилоидозе принципиальной задачей лечения является полное подавление пролиферации клона плазматических клеток [1].

В приведенном случае в качестве патогенетической терапии применялись ГКС, а после выписки рекомендовано обследование под наблюдением гематолога по месту жительства с решением вопроса о назначении химиотерапевтических препаратов.

## Заключение

Представленный случай демонстрирует актуальность проблемы своевременной диагностики системных заболеваний, в частности AL-амилоидоза. Поражение нескольких систем органов, обусловленное патологической пролиферацией белка-предшественника и отложение амилоида в различных тканях, затрудняет выделение ведущего синдрома заболевания, что приводит к более поздней постановке диагноза и прогрессированию патологического процесса. Основным критерием в постановке диагноза AL-амилоидоза являются данные биопсии пораженного органа. Недостаточная настороженность в отношении этого заболевания врачей различных специальностей приводит к длительному диагностическому поиску, и, как следствие, ухудшению состояния пациента, не получающего должного лечения. В связи с этим, требуется более внимательно относиться к каждому выявленному случаю с неклассическим

дебютом клинических проявлений для более раннего проведения необходимых диагностических процедур и постановки верного клинического диагноза.

#### Вклад авторов:

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

**Козлова А. А. (ORCID 0009-0002-4321-1927):** ведение пациента, разработка дизайна публикации, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, принятие ответственности за все аспекты работы

**Раужева В. П. (ORCID 0000-0001-8514-1934):** разработка дизайна публикации, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, принятие ответственности за все аспекты работы

**Юняев А. Р. (ORCID 0000-0002-6777-3652):** разработка дизайна публикации, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, принятие ответственности за все аспекты работы

**Майоров В. В.:** ведение пациента, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного интеллектуального содержания, принятие ответственности за все аспекты работы

**Манякина Е. В.:** ведение пациента, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного интеллектуального содержания, принятие ответственности за все аспекты работы

**Кокорин В. А. (ORCID 0000-0001-8614-6542):** разработка дизайна публикации, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного интеллектуального содержания, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта, принятие ответственности за все аспекты работы

**Столяревич Е. С. (ORCID 0000-0002-0402-8348):** предоставление иллюстративного материала, проверка критически важного интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта, принятие ответственности за все аспекты работы

**Потешкина Н. Г. (ORCID 0000-0001-9803-2139):** предоставление иллюстративного материала, проверка критически важного интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта, принятие ответственности 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

**Kozlova A. A. (ORCID 0009-0002-4321-1927):** case management, article design development, creating the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article, taking responsibility for all aspects of the study

**Rauzheva V. P. (ORCID 0000-0001-8514-1934):** article design development, creating the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article, taking responsibility for all aspects of the study

**Yunyaev A. R. (ORCID 0000-0002-6777-3652):** article design development, creating the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article, taking responsibility for all aspects of the study

**Mayorov V. V.:** case management, review of publications on the topic of the article, checking critical intellectual content, taking responsibility for all aspects of the study

**Manyakina E. V.:** case management, review of publications on the topic of the article, checking critical intellectual content, taking responsibility for all aspects of the study

**Kokorin V. A. (ORCID 0000-0001-8614-6542):** article design development, creating the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article, checking critical intellectual content, preparation and editing of the text, approval of the final version, taking responsibility for all aspects of the study

**Stolyarevich E. S. (ORCID 0000-0002-0402-8348):** provision of illustrative material, checking critical intellectual content, approval of the final version, taking responsibility for all aspects of the study

**Poteshkina N. G. (ORCID 0000-0001-9803-2139):** provision of illustrative material, checking critical intellectual content, approval of the final version, taking responsibility for all aspects of the study

#### Список литературы / References:

1. Лысенко (Козловская) Л. В., Рамеев В. В., Моисеев С. В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. *Клин фармакол тер.* 2020; 29(1): 13-24  
Lysenko (Kozlovskaya) L. V., Rameev V. V., Moiseev S., et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Therapy* 2020; 29(1):13-24 [In Russian]. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-1-13-24.
2. Desport E., Bridoux F., Sirac C., et al. Centre national de référence pour l'amylose AL et les autres maladies par dépôts d'immunoglobulines monoclonales. *Al amyloidosis. Orphanet J Rare Dis.* 2012 Aug 21; 7: 54. DOI: 10.1186/1750-1172-7-54.
3. Manwani R., Cohen O., Sharpley F., et al. A prospective observational study of 915 patients with systemic AL amyloidosis treated with upfront bortezomib. *Blood.* 2019; 134(25): 2271-2280. DOI: 10.1182/blood.2019000834.
4. Pinney J. H., Smith C. J., Taube J. B., et al. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br J Haematol.* 2013 May; 161(4): 525-32. DOI: 10.1111/bjh.12286.
5. Kyle R. A., Larson D. R., Kurtin P. J., et al. Incidence of AL Amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1990 through 2015. *Mayo Clin Proc.* 2019 Mar; 94(3): 465-471. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.08.041.
6. Falk R. H., Comenzo R. L., Skinner M. The systemic amyloidoses. *N Engl J Med.* 1997; 337(13): 898-909. DOI: 10.1056/NEJM199709253371306.
7. Vaxman I., Gertz M. When to Suspect a Diagnosis of Amyloidosis. *Acta Haematol.* 2020; 143(4): 304-311. DOI: 10.1159/000506617.
8. Gertz M. A., Comenzo R., Falk R. H., et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. *Am J Hematol.* 2005; 79(4): 319-28. DOI: 10.1002/ajh.20381.
9. Loustaud-Ratti V. R., Cypierre A., Rousseau A., et al. Non-invasive detection of hepatic amyloidosis: FibroScan, a new tool. *Amyloid.* 2011; 18(1): 19-24. DOI: 10.3109/13506129.2010.543443.
10. Михалева Л. М., Гиоева З. В., Рёкен К. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования в диагностике амилоидоза печени. *Архив патологии.* 2015; 77(4):11-16. [Mikhaleva L. M., Gioeva Z. V., Rëken K. Histological and immunohistochemical examinations in the diagnosis of hepatic amyloidosis. *Russian Journal of Archive of Patology.* 2015; 77(4): 11-16. (In Russ.]. DOI: 10.17116/patol201577411-16.
11. Picken M. M. New insights into systemic amyloidosis: the importance of diagnosis of specific type. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2007; 16(3): 196-203. DOI: 10.1097/MNH.0b013e3280bdc0db.
12. Zhang X., Tang F., Gao Y. Y., et al. Hepatomegaly and jaundice as the presenting symptoms of systemic light-chain amyloidosis: A case report. *World J Gastrointest Oncol.* 2024 Feb 15; 16(2): 550-556. DOI: 10.4251/wjgo.v16.i2.550.
13. Kottavadakkeel N., Rajaram A. Hepatic Involvement as the Sole Presentation of Systemic Amyloid Light Chain (AL) Amyloidosis: A Diagnostic Challenge. *Cureus.* 2023 Oct 19; 15(10): e47310. DOI: 10.7759/cureus.47310.



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-3-213-220

УДК 579.61:616.36-004

EDN: RDRFSI



Е. Г. Малаева\*, И. О. Стома

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Республика Беларусь

## МИКРОБИОТА И ДОЛГОСРОЧНЫЙ ПРОГНОЗ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

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

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

## Microbiota and Long-Term Prognosis in Liver Cirrhosis

### Резюме

**Цель.** Провести сравнение микробиоты кишечника у пациентов с анамнезом цирроза печени менее и более 10 лет. **Материалы и методы.** Проведено одномоментное исследование и метагеномное секвенирование кала 40 госпитализированных пациентов с циррозом печени, из них 35 — с анамнезом цирроза менее 10 лет и 5 — более 10 лет. Высокопроизводительное секвенирование проводилось с использованием генетического анализатора MiSeq (Illumina, США) и протокола, основанного на анализе переменных регионов гена 16s рРНК. Исследование зарегистрировано в Clinicaltrials.gov (NCT05335213). Анализ данных проводили с использованием алгоритма Kraken2. Анализ различия пропорционального состава микробиома между группами осуществлялся с помощью полиномиального моделирования Дирихле (Likelihood-Ratio-Test Statistics: Several Sample Dirichlet-Multinomial Test Comparison), теста Манна-Уитни с предварительным преобразованием данных методом CLR-преобразования (Centered log ratio transform), дифференциального анализа экспрессии генов на основе отрицательного биномиального распределения (DESeq2). Уровень значимости  $\alpha$  принят равным 0,05. **Результаты.** У пациентов с циррозом печени доминирующими флотипами микробиоты кала являются *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, к минорным компонентам относятся таксоны *Aquificae*, *Coprothermobacterota*, *Tenericutes*, *Verrucomicrobia*, *Chloroflexi*, *Deinococcus-Thermus*, *Thermotogae*, *Chlorobi*, *Candidatus Saccharibacteria*, *Synergistetes*. Установлены значимые различия плотности доминирующих и минорных флотипов кишечных бактерий, таких как *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Coprothermobacterota*, *Candidatus Saccharibacteria*, *Synergistetes*, а также некоторых классов, родов, видов бактерий у пациентов с разной продолжительностью заболевания ( $p < 0,05$ ). **Заключение.** Не вызывает сомнения влияние кишечной микробиоты на компенсацию функций печени. Установленные различия композиционного состава микробиоты у пациентов с циррозом печени в зависимости от выживаемости на протяжении 10 лет имеют научное и практическое значение для формирования научно-обоснованного подхода применения микробиом-ассоциированных интервенций.

**Ключевые слова:** цирроз печени, микробиота, флотипы бактерий

### 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 31.01.2024 г.

Принята к публикации 10.04.2024 г.

**Для цитирования:** Малаева Е. Г., Стома И. О. МИКРОБИОТА И ДОЛГОСРОЧНЫЙ ПРОГНОЗ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(3): 213-220. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-3-213-220. EDN: RDRFSI

### Abstract

**Purpose.** To compare the gut microbiota in patients with an anamnesis of liver cirrhosis of less than and more than 10 years. **Materials and methods.** A one-stage study and metagenomic fecal sequencing of 40 hospitalized patients with liver cirrhosis were conducted, of which 35 were with a history of cirrhosis of less than 10 years and 5 — more than 10 years. High-throughput sequencing was performed using a MiSeq genetic analyzer (Illumina, USA) and a protocol based on analysis of 16s rRNA gene variable regions. The study was registered in Clinicaltrials.gov (NCT05335213). Data analysis was performed using Kraken2 algorithm. The analysis of the difference in the proportional composition of the microbiome between the groups was carried out using polynomial Dirichlet modeling (Likelihood-Ratio-Test Statistics: Several Sample Dirichlet-Multinomial Test Comparison), the Mann-Whitney

\*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>

test with preliminary data transformation by CLR transformation (Centered log ratio transform), differential analysis of gene expression based on negative binomial distribution (DESeq2). The significance level  $\alpha$  assumed to be 0.05. **Results.** In patients with liver cirrhosis, the dominant phylotypes of fecal microbiota are *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, minor components include taxa *Aquificae*, *Coprothermobacterota*, *Tenericutes*, *Verrucomicrobia*, *Chloroflexi*, *Deinococcus-Thermus*, *Thermotogae*, *Chlorobi*. Significant differences have been established in the density of dominant and minor phylotypes of gut bacteria, such as *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Tenericutes*, *Coprothermobacterota*, as well as some classes, genera, bacterial species in patients with different disease duration ( $p < 0.05$ ). **Conclusion.** There is no doubt about the effect of gut microbiota on compensation for liver function. The established differences in the composition of the microbiota in patients with liver cirrhosis depending on survival over 10 years are of scientific and practical importance for the formation of an evidence-based approach to the use of microbiome-associated interventions

**Key words:** liver cirrhosis, microbiota, bacterial phylotypes

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

### Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 31.01.2024

Accepted for publication on 10.04.2024

**For citation:** Malaeva E. G., Stoma I. O. Microbiota and Long-Term Prognosis in Liver Cirrhosis. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(3): 213-220. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-3-213-220. EDN: RDRFSI

ЦП — цирроз печени

## Введение

Цирроз печени (ЦП) является распространенной терминальной стадией хронических заболеваний печени и связан с каскадом событий, к которым относятся избыточный рост бактерий в кишечнике и дисбактериоз. Бактериальные токсины, попадающие в портальный или системный кровоток, могут непосредственно вызывать гибель гепатоцитов, в то время как дисбактериоз также влияет на барьерную функцию кишечника и увеличивает транслокацию бактерий, приводя к инфекциям, системному воспалению и расширению сосудов, которые способствуют острой декомпенсации и органной недостаточности. Различный состав микробиоты может влиять на частоту осложнений, прогноз заболевания и выживаемость пациентов [1, 2].

Во многих исследованиях были выявлены специфические для цирроза профили микробиоты, в которых преобладают *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, *Enterococcaceae* и *Streptococcaceae* с относительным снижением *Bacteroidetes*, *Ruminococcus*, *Roseburia*, *Veillonellaceae* и *Lachnospiraceae* независимо от этиологии цирроза [1, 2, 3]. В дополнение к увеличению числа патогенных таксонов при ЦП наблюдается уменьшение числа потенциально полезных таксонов, таких как *Akkermansia* [1].

Генная насыщенность фекалий микробами, микробная плотность и видовое разнообразие снижаются у пациентов с декомпенсированным циррозом по сравнению с компенсированным ЦП [4]. Значительное снижение количества фекальных *Clostridiales XIV*, *Ruminococcaceae* и *Lachnospiraceae* при значительном увеличении патогенных таксонов, таких как *Enterococcaceae*, *Staphylococcaceae* и *Enterobacteriaceae*, было обнаружено у пациентов с декомпенсацией цирроза [2]. Используя метагеномное секвенирование в кале выделены бактерии *Alistipes indistinctus*, *Bilophila wadsworthia*, *Bilophila sp. 4\_1\_30*, *Ruminococcus champanellensis*, *Tannerella sp. 6\_1\_58FAA\_CT1*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium leptum*, *Clostridium methylpentosum* и *Clostridium sp. MSTE9*, концентрация которых была ниже, в то время

как насыщенность кала бактериями *Veillonella atypica*, *Veillonella sp. ACP1*, *Veillonella dispar* и *Veillonella sp.* была выше у пациентов с декомпенсированным циррозом по сравнению с компенсированным циррозом печени [1].

Традиционно прогрессирование от компенсированного к декомпенсированному циррозу печени рассматривалось как точка невозврата в естественной истории заболевания. Однако эта точка зрения все чаще ставится под сомнение новыми данными о регрессии заболевания и рекомпенсации функции печени при подавлении/излечении основной этиологии. Для создания единообразного определения рекомпенсированного цирроза печени консенсусом Бавено VII были установлены стандартизированные критерии, которые включают устранение первичного этиологического фактора, разрешение любых декомпенсирующих явлений и устойчивое улучшение функции печени. Первоначальное представление о концепции печеночной рекомпенсации получено из предыдущих исследований, которые продемонстрировали, что излечение/подавление основной этиологии у пациентов с предшествующей декомпенсацией приводит к значительным клиническим улучшениям и благоприятным исходам и может даже позволить исключить кандидатов на трансплантацию печени [5, 6]. Не вызывает сомнения влияние кишечной микробиоты на регресс заболеваний печени и рекомпенсацию функций печени, что приводит к увеличению продолжительности жизни пациентов. Это новое направление исследований в гепатологии является перспективным и практико-ориентированным.

Изменение микробиома кишечника связано с ухудшением долгосрочного прогноза при ЦП в течение 5 лет наблюдения, что было показано в работе российских ученых [7]. Интересным является изучение как доминирующих, так и минорных таксонов фекальной микробиоты при ЦП, в том числе у пациентов с долгосрочной выживаемостью более 10 лет и поиск новых биомаркеров [8].

## Цель

Провести сравнение микробиоты кишечника у пациентов с анамнезом цирроза печени менее и более 10 лет.

## Материалы и методы

Взрослые пациенты, госпитализированные в отделение гастроэнтерологии ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 3» (Республика Беларусь) с установленным диагнозом «Цирроз печени» в 2022-2023 году были включены в протокол сбора и низкотемпературного замораживания образцов кала. Протокол исследования одобрен этическим комитетом УО «Гомельский государственный медицинский университет» (протокол № 4 от 30.09.2021 г.). Исследование зарегистрировано в Clinicaltrials.gov (NCT05335213).

Выполнено метагеномное секвенирование 40 образцов кала у пациентов с ЦП, из них 35 — с анамнезом цирроза менее 10 лет и 5 — более 10 лет. Критерии включения: возраст пациентов старше 18 лет, установленный диагноз ЦП на основании клинических, лабораторных, инструментальных и/или морфологических данных. Критерии исключения: прием антибактериальных лекарственных средств за 1 месяц до исследования, наличие аутоиммунных, онкологических заболеваний, ВИЧ-инфекции, трансплантация органов.

Сбор биоматериала для метагеномного секвенирования проводился утром в специальные сухие стерильные флаконы, при сборе образцов кала использовали одноразовые стерильные лопатки. Транспортировка образцов в лабораторию осуществлялась в течение 1-2 часов после забора биоматериала, в транспортном контейнере поддерживалась температура +2 — +8°C. Хранение образцов кала и мочи осуществлялось при температуре до -80°C. Разморозка образцов кала и мочи для экстракции ДНК для метагеномного секвенирования проводилась при комнатной температуре [9].

Высокопроизводительное секвенирование проводилось на генетическом анализаторе MiSeq (Illumina, США) с использованием протокола, основанного на анализе переменных регионов гена 16s рРНК. Анализ данных проводили с использованием алгоритма Kraken2. Удаление последовательностей праймеров производилось на основании использования сервиса Preprocess 16S (<https://github.com/masikol/preprocess16S>), низкокачественных прочтений — Trimmomatic. Расчет статистических показателей осуществлялся с помощью среды программирования для статистической обработки данных R (версия 4.2.1) с применением библиотеки tidyverse (version 1.3.1) и пакетов rstatix (version 0.7.0), HMP (version 2.0.1), DESeq2 (version 1.37.4), ANCOMBC (version 1.99.1), ggpubr (version 0.4.0), phyloseq (version 1.41.0), datawizard (version 0.4.1), microbiome (version 1.19.0), vegan (version 2.6-2).

Для описания результатов применяли стандартные методы описательной статистики. Анализ различия состава микробиома между группами осуществлялся с применением различных методов: теста Манна-Уитни с предварительным преобразованием данных методом

CLR-преобразования (Centered log ratio transform); дифференциального анализа экспрессии генов на основе отрицательного биномиального распределения (DESeq2); анализа составов микробиома с коррекцией смещения (ANCOM-BC). Анализ различия пропорционального состава микробиома между группами осуществлялся с помощью полиномиального моделирования Дирихле (Likelihood-Ratio-Test Statistics: Several Sample Dirichlet-Multinomial Test Comparison).

В качестве индексов биоразнообразия использованы индексы Шеннона, Симпсона, Chao1. Анализ бета-разнообразия осуществлялся с помощью метода главных координат (PCoA), в качестве меры расстояния выбран индекс Брея-Кертиса. Для анализа значимости различий между группами применялся перестановочный многомерный дисперсионный анализ (PERMANOVA). Уровень значимости  $\alpha$  принят равным 0,05.

## Результаты

В исследование включено 22 мужчин и 18 женщин, средний возраст пациентов составил 51,9 лет. Из них у 23 — ЦП алкогольной, 8 — неуточненной, 9 — смешанной (HCV+алкоголь) этиологии. У всех пациентов заболевание проявлялось симптомами печеночной энцефалопатии, у 29 пациентов диагностирован асцит, у 6 пациентов ЦП осложнился развитием кровотечения из варикозных вен пищевода. В соответствии с целью исследования пациенты распределены на группы: анамнез ЦП до и более 10 лет (табл. 1).

Следует отметить, что степень компенсации функционального состояния печени была выше у пациентов со стажем заболевания более 10 лет, что отражают показатели билирубина, альбумина, протромбина.

У пациентов с ЦП доминирующими флотипами микробиоты кала являются *Firmicutes* (медиана плотности более 50%), *Bacteroidetes* (медиана плотности более 38%), *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, к минорным компонентам относятся таксоны *Aquificae*, *Coprothermobacterota*, *Tenericutes*, *Verrucomicrobia*, *Chloroflexi*, *Deinococcus-Thermus*, *Thermotogae*, *Chlorobi* (медиана относительной представленности таксонов менее 0,05%, но более 0,005%) (рис. 1).

Индексы альфа-разнообразия кишечной микробиоты у пациентов ЦП с разной длительностью заболевания характеризуются отсутствием значимых различий. Однако, показатели бета-разнообразия, которые оценивают несходство между экосистемами, сообщая, в какой степени одно сообщество отличается от другого, имеют тенденцию к наличию различия таксономического состава между группами пациентов с циррозом с выживаемостью менее и более 10 лет ( $p = 0,067$ ).

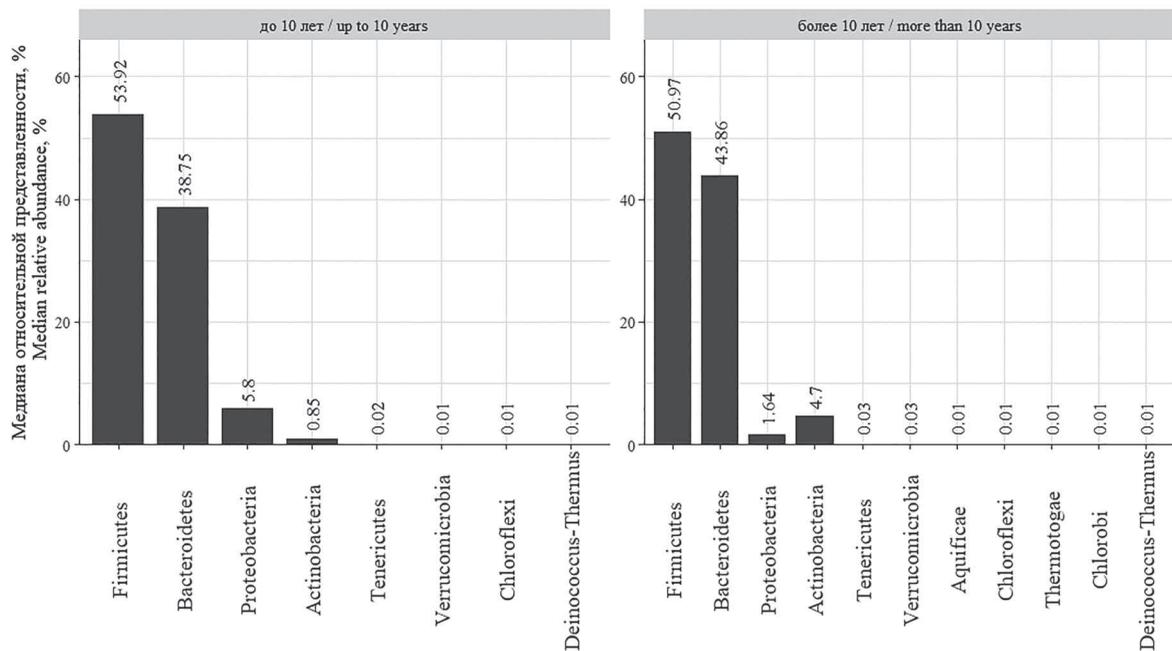
Многомерный тест Dirichlet-Multinomial parameter test на различия в общем составе микробиома между образцами кала у пациентов с различным долгосрочным прогнозом показал отсутствие различий ( $\chi^2_{dc} = 6,62$ ,  $p = 0,25$ ) (рис. 2).

Результаты сравнения относительной представленности доминирующих таксонов на уровне флотипа в группах представлены в таблице 2.

**Таблица 1.** Клинические и демографические базовые характеристики пациентов с циррозом печени  
**Table 1.** Clinical and demographic basic characteristics of patients with liver cirrhosis (LC)

Параметры (для количественных — Me) Parameters (for quantitative — Me)	Группы Groups		p-value
	ЦП до 10 лет, LC up to 10 years n=35	ЦП более 10 лет, LC more than 10 years n=5	
Пол, м/ж Gender, m/f	18/17	4/1	0,47
Возраст, лет Age, years	49,5	68,6	0,003
Общий билирубин, мкмоль/л Total bilirubin, mkmol/l	128,4	38,8	0,03
Альбумин, г/л Albumin, g/l	28,6	37	0,005
Протромбиновый индекс The prothrombin index	64,5	81,6	0,03
Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/l	8,5	7,46	0,75
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, mmol	109,2	96,2	0,75
ПЭ, стадия I-II/III-IV HE, stage I-II/III-IV	35/0	5/0	0,99
Асцит, -/+ Ascites, -/+	6/29	5/0	0,0007
Кровотечение из ВРВП, -/+ Varices bleeding, -/+	29/6	5/0	0,99
Класс тяжести A+B/C Severity class A+B/C	7/28	4/1	0,02

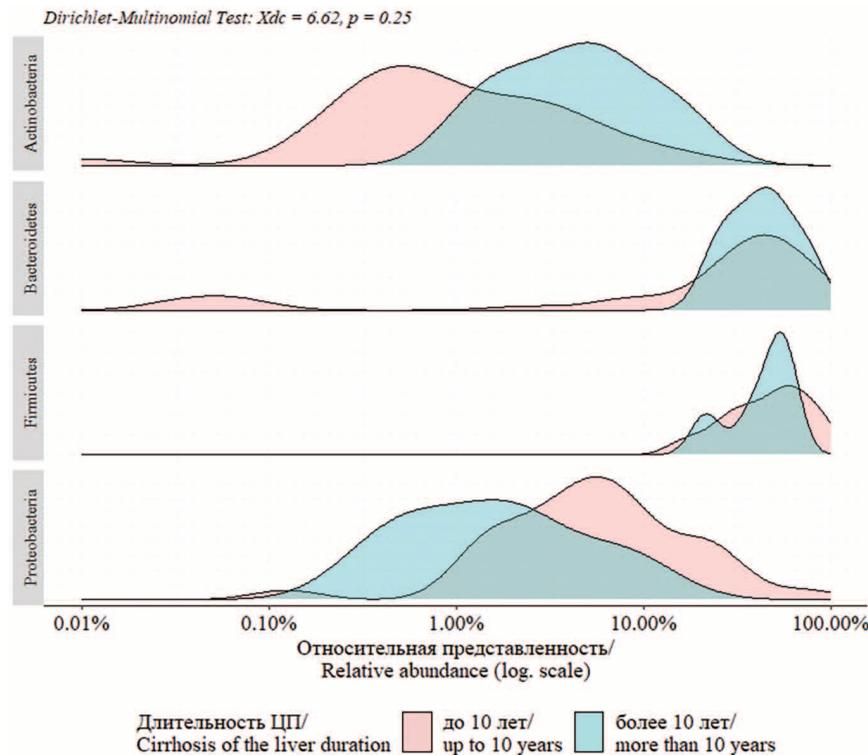
Примечание: ПЭ — печеночная энцефалопатия, ВРВП — варикозно-расширенные вены пищевода  
 Note: HE — hepatic encephalopathy



Приведены таксоны, медиана относительной представленности которых в группах больше 0.005%  
 Taxa are presented whose median relative representation in groups is greater than 0.005%

**Рисунок 1.** Плотность и разнообразие филотипов микробиоты кишечника при длительности цирроза печени до 10 лет (слева) и более 10 лет (справа)

**Figure 1.** Density and diversity of intestinal microbiota phylotypes with liver cirrhosis duration up to 10 years (left) and more than 10 years (right)



**Рисунок 2.** Графики ядерной плотности распределения относительной представленности наиболее многочисленных таксонов при циррозе печени длительностью до 10 лет и более 10 лет

**Figure 2.** Graphs of the nuclear density distribution of the relative representation of the most numerous taxa in cirrhosis of the liver duration up to 10 years and more than 10 years

**Таблица 2.** Сравнение плотности доминирующих филотипов кала у пациентов с длительностью цирроза печени менее и более 10 лет. Тест Манна-Уитни

**Table 2.** Comparison of the density of dominant fecal phylotypes in patients with liver cirrhosis duration less than and more than 10 years. Mann-Whitney Test

Филотип Phylum	ЦП до 10 лет LC up to 10 years Me (LQ;UQ), %	ЦП более 10 лет LC more than 10 years Me (LQ;UQ), %	p
Actinobacteria	0,85 (0,40; 2,39)	4,70 (2,45; 6,73)	0,01
Bacteroidetes	38,75 (14,41; 53,21)	43,86 (33,01; 52,48)	0,40
Firmicutes	53,92 (32,31; 67,74)	50,97 (37,73; 55,60)	0,63
Proteobacteria	5,80 (2,73; 9,52)	1,64 (0,73; 2,55)	0,047

По результатам этого теста установлены значимые различия плотности доминирующих филотипов *Actinobacteria* и *Proteobacteria* в кале у пациентов с разной продолжительностью заболевания. Представители таксона *Proteobacteria* вовлечены в процессы бактериальной транслокации и ассоциированы с развитием осложнений при ЦП [7], их концентрация преобладает при анамнезе заболевания менее 10 лет по сравнению с пациентами с длительным стажем заболевания и благоприятным долгосрочным прогнозом ( $p=0,047$ ). В то же время плотность филотипа *Actinobacteria*, в том числе представителями которого является род *Bifidobacterium*, выше у пациентов с выживаемостью более 10 лет ( $p=0,01$ ). Аналогичные результаты получены при использовании метода анализа дифференциальной представленности DESeq2 с включенными в модель ковариантами пол, класс тяжести и возраст (рис. 3).

Кроме указанных выше, определены значимые различия плотности минорных филотипов микробиоты кала и установлено, что у пациентов с длительностью ЦП менее 10 лет преобладают *Coprothermobacterota* и *Candidatus Saccharibacteria*, более 10 лет — *Synergistetes*.

Так как большинство бактерий стали известны относительно недавно и до настоящего времени не культивированы, невозможно окончательно оценить их функцию в организме человека.

В дальнейшем проведено исследование значимых различий плотности бактерий некоторых классов, родов и видов у пациентов обеих групп.

Наиболее представленными классами бактерий в фекальной микробиоте пациентов с ЦП являются *Bacteroidia* (более 35%), *Clostridia* (более 24%), *Bacilli*, *Actinomycetia*, *Negativicutes*, *Gammaproteobacteria*, *Coriobacteriia*, *Erysipelotrichia*.

У пациентов с циррозом и разной долгосрочной выживаемостью выявлены значимые различия плотности бактериальных классов *Actinomycetia*, *Coriobacteriia*, *Synergistia*, *Opitutae*, *Coprothermobacteria*, *Epsilonproteobacteria*, *Betaproteobacteria* (рис. 4).

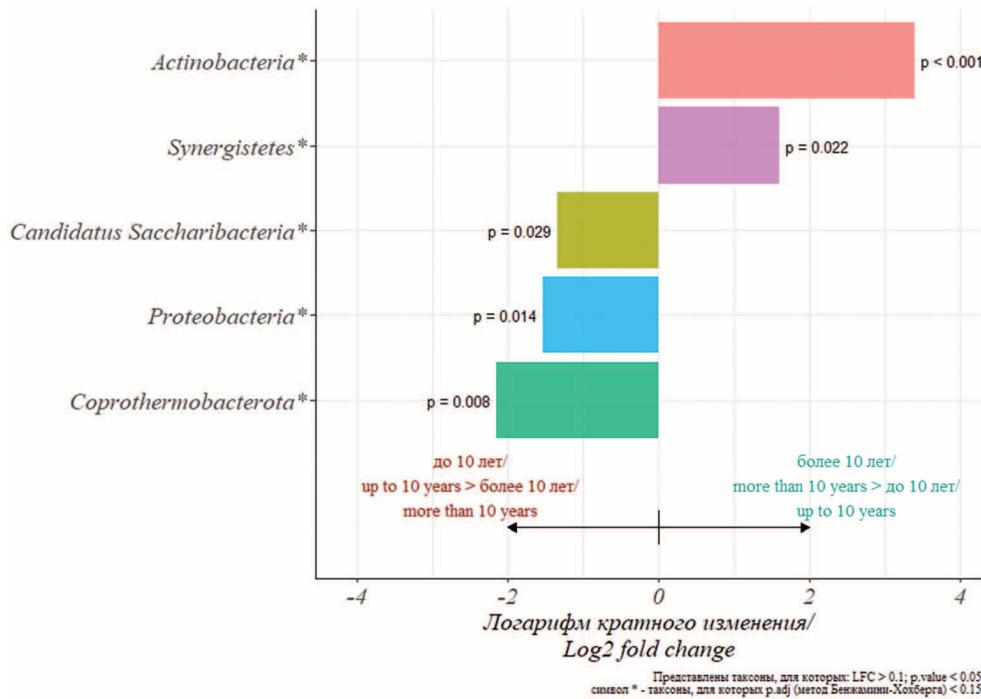
Основными родами бактерий кала пациентов с ЦП являются *Prevotella*, *Faecalibacterium*, *Bifidobacterium*, *Lachnospira*, *Roseburia*, *Ruminococcus*, *Streptococcus*, *Bacteroides*, *Blautia*. Пациенты с ЦП и различным долгосрочным прогнозом заболевания имеют отличия по

плотности таких родов бактериальных таксонов кала, как *Anaerobutyricum*, *Anaerostipes*, *Bifidobacterium*, *Coproccoccus*, *Dialister* (таб. 3).

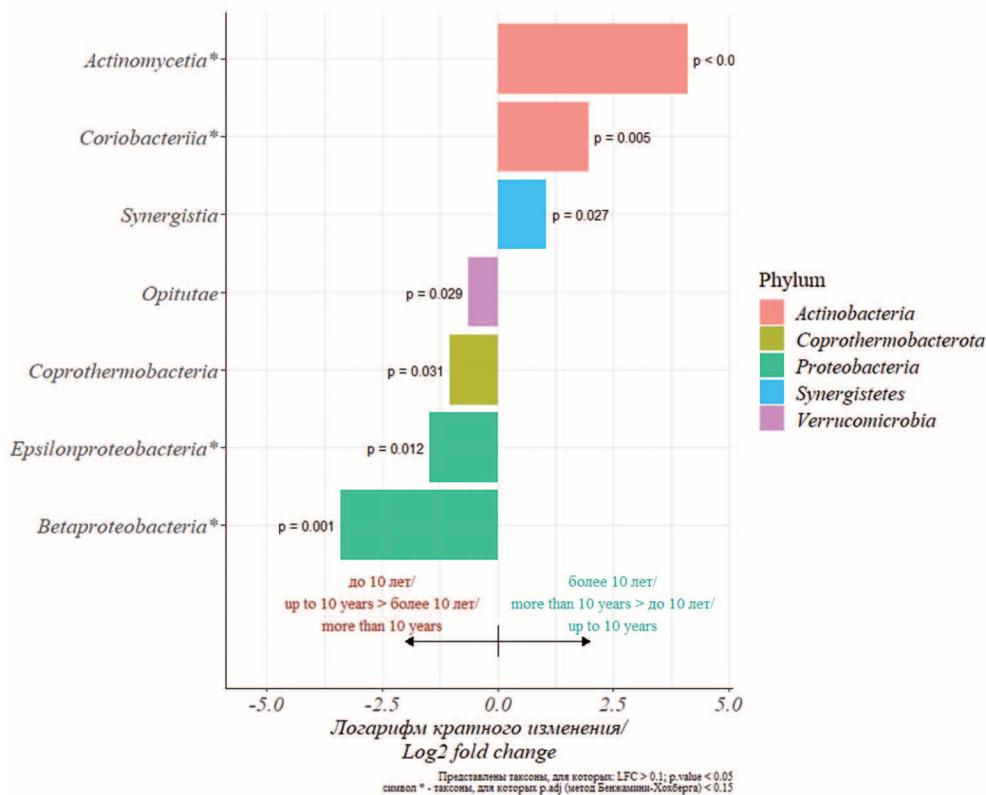
В настоящее время считается, что представители рода *Bifidobacterium* оказывают благотворный эффект на здоровье человека. Они широко применяются в качестве пробиотиков при лечении многих заболеваний желудочно-кишечного тракта человека, особенно *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium animalis* и *Bifidobacterium adolescentis*.

У пациентов с ЦП и длительностью заболевания более 10 лет насыщенность кала *Bifidobacterium adolescentis* и *Bifidobacterium bifidum* значительно превышает этот показатель, чем при стаже заболевания менее 10 лет (рис. 5).

Интервенционные исследования с использованием различных лекарств и методов лечения привели к увеличению численности рода *Bifidobacterium* и улучшению клинических исходов у пациентов с заболеваниями печени, что подтверждает перспективность модификации микробиоты у пациентов с ЦП [10, 11].



**Рисунок 3.** Анализ дифференциальной представленности таксонов кала на уровне филотипа при циррозе печени длительностью до 10 лет (слева) и более 10 лет (справа). Метод DESeq2  
**Figure 3.** Analysis of the differential representation of fecal taxa at the phylotype level in cirrhosis of the liver duration up to 10 years (left) and more than 10 years (right). DESeq2 method

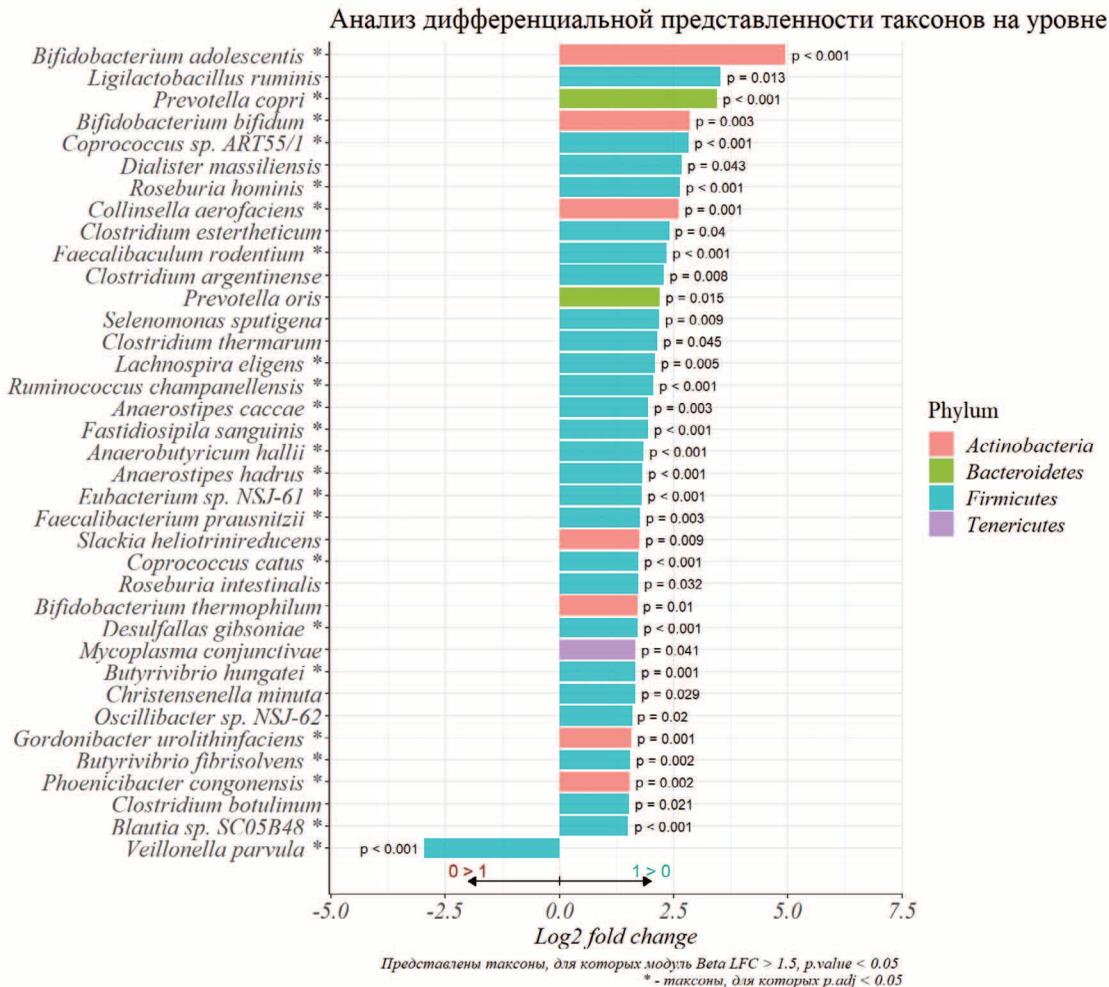


**Рисунок 4.** Анализ дифференциальной представленности классов бактерий кала при циррозе печени длительностью до 10 лет (слева) и более 10 лет (справа). Метод DESeq2 с включенными в модель ковариантами пол, класс тяжести и возраст  
**Figure 4.** Analysis of the differential representation of classes of fecal bacteria in cirrhosis of the liver duration up to 10 years (left) and more than 10 years (right). The DESeq2 method with the covariants gender, severity class and age included in the model

**Таблица 3.** Сравнение плотности родов фекальных бактерий у пациентов с циррозом печени длительностью менее и более 10 лет. Тест Манна-Уитни

**Table 3.** Comparison of the density of fecal bacterial genera in patients with liver cirrhosis duration less than and more than 10 years. Mann-Whitney Test

Род Genus	ЦП до 10 лет LC up to 10 years Me (LQ;UQ), %	ЦП более 10 лет LC more than 10 years Me (LQ;UQ), %	p
<i>Anaerobutyricum</i>	4,90 (3,19; 5,73)	6,45 (6,08; 6,53)	0,003
<i>Anaerostipes</i>	5,24 (4,25; 6,39)	6,55 (6,47; 6,56)	0,02
<i>Bifidobacterium</i>	5,27 (4,00; 6,49)	7,99 (7,95; 8,33)	0,03
<i>Coprococcus</i>	6,05 (4,64; 6,68)	7,61 (6,94; 7,76)	0,008
<i>Dialister</i>	4,74 (3,14; 5,48)	6,72 (5,79; 7,24)	0,04



**Рисунок 5.** Анализ дифференциальной представленности видов бактерий кала при циррозе печени длительностью до 10 лет (слева) и более 10 лет (справа). Модель ANCOM-BC

**Figure 5.** Analysis of the differential representation of fecal bacterial species in liver cirrhosis duration up to 10 years (left) and more than 10 years (right). ANCOM-BC model

Насыщенность фекалий *Veillonella parvula* при ЦП может быть ассоциирована с развитием инфекций на фоне ослабленного иммунитета при циррозе, так как эта бактерия распространена у пациентов с инфекционным эндокардитом, менингитом, остеомиелитом. При длительном стаже заболевания фекалии пациентов обогащены бактериями рода *Faecalibacterium prausnitzii*, *Anaerobutyricum hallii*, *Anaerostipes hadrus*,

*Prevotella copri*, *Enterococcus hirae*, *Roseburia hominis*, *Faecalibaculum rodentium*, которые участвуют в синтезе короткоцепочечных жирных кислот, укреплении кишечного барьера, поддержании местного иммунитета слизистой оболочки кишечника и других защитных функциях [12]. *Faecalibacterium prausnitzii* — противовоспалительная бактерия, стимулирующая выработку интерлейкина-10 и ингибирующая экспрессию

интерлейкина-12 и интерферона-гамма. *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae* и *Faecalibacterium prausnitzii* являются бактериями, продуцирующими бутират, который является важным источником энергии для энтероцитов и влияет на барьерную функцию кишечника посредством стимуляции плотных соединений и выработки слизи. Таким образом, уникальный состав микробиоты кишечника может оказывать как протективную роль в естественном течении ЦП и компенсации печеночных функций, так и, наоборот, являться фактором, влияющим на прогрессирование, декомпенсацию заболевания, развитие ассоциированных осложнений и выживаемость пациентов [13–15].

## Заключение

Композиционный состав микробиоты кишечника у пациентов с ЦП имеет свои особенности в зависимости от долгосрочной выживаемости более 10 лет. У пациентов с циррозом доминирующими флотипами фекальной микробиоты являются *Firmicutes* (медиана плотности более 50%), *Bacteroidetes* (медиана плотности более 38%), *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, к минорным компонентам относятся таксоны *Aquificae*, *Coprothermobacterota*, *Tenericutes*, *Verrucomicrobia*, *Chloroflexi*, *Deinococcus-Thermus*, *Thermotogae*, *Chlorobi*, *Candidatus Saccharibacteria*, *Synergistetes*. Наиболее представленными классами бактерий являются *Bacteroidia* (более 35%), *Clostridia* (более 24%), *Bacilli*, *Actinomyetia*, *Negativicutes*, *Gammaproteobacteria*, *Coriobacteriia*, *Erysipelotrichia*. Основными родами бактерий кишечника являются *Prevotella*, *Faecalibacterium*, *Bifidobacterium*, *Lachnospira*, *Roseburia*, *Ruminococcus*, *Streptococcus*, *Bacteroides*, *Blautia*. У пациентов с ЦП и длительностью заболевания более 10 лет насыщенность фекальной микробиоты флотипами *Actinobacteria* и *Synergistetes*, бактериями классов *Actinomyetia*, *Coriobacteriia*, *Synergistia*, родов *Anaerobutyricum*, *Anaerostipes*, *Bifidobacterium*, *Coprococcus*, *Dialister*, видов *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Anaerobutyricum hallii* и других значительно превышает этот показатель, чем при стаже заболевания менее 10 лет. Полученные данные о доминирующих и минорных бактериальных таксонах кишечника у пациентов с ЦП с различным долгосрочным прогнозом имеют прикладное значение, так как могут лежать в основе формирования представления о модуляции микробиоты и применения микробиом-ассоциированных интервенций.

### 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 исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, обоснование и написание рукописи

**Стома И. О.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0483-7329>): концепция и дизайн исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания, редактирование рукописи, 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

**Malaeva E. G.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1051-0787>): research concept and design, data collection, analysis and interpretation, justification and manuscript writing

**Stoma I. O.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0483-7329>): concept and design of the study, verification of critical intellectual content, editing of the manuscript, final approval of the manuscript for publication

### Список литературы/ References:

1. Trebicka J., Macnaughtan J., Schnabl B., et al. The microbiota in cirrhosis and its role in hepatic decompensation. *J Hepatol.* 2021; 75: S67-S81. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.013.
2. Bajaj J. S., Heuman D. M., Hylemon P. B., et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J Hepatol.* 2014; 60: 940–947. doi: 10.1016/j.jhep.2013.12.019.
3. Oh T. G., Kim S. M., Caussy C., et al. A universal gut-microbiome-derived signature predicts cirrhosis. *Cell Metab.* 2020; 32(5): 901. doi: 10.1016/j.cmet.2020.10.015.
4. Shao L., Ling Z., Chen D., et al. Disorganized gut microbiome contributed to liver cirrhosis progression: a meta-omics-based study. *Front Microbiol.* 2018; 9: 3166. doi: 10.3389/fmicb.2018.03166.
5. Reiberger T., Hofer B. S. The Baveno VII concept of cirrhosis re-compensation. *Dig Liver Dis.* 2023; 55(4): 431-441. doi: 10.1016/j.dld.2022.12.014.
6. Sharma S., Roy A. Re-compensation in cirrhosis: current evidence and future directions. *J Clin Exp Hepatol.* 2023; 13(2): 329-334. doi: 10.1016/j.jceh.2022.08.002.
7. Maslennikov R., Ivashkin V., Efremova I., et al. Gut dysbiosis is associated with poorer long-term prognosis in cirrhosis. *World J Hepatol.* 2021; 13(5): 557-570. doi: 10.4254/wjh.v13.i5.557.
8. Bajaj J. S. Gut microbiota as biosensors in patients with cirrhosis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2019; 8(2): 231-233. doi: 10.1016/j.jcmgh.2019.04.016.
9. Byrd D. A., Sinha R., Hoffman K. L. Comparison of methods to collect fecal samples for microbiome studies using whole-genome shotgun metagenomic sequencing. *mSphere.* 2020; 5(1): e00827-19. doi: 10.1128/mSphere.00827-19.
10. Hizo G. H., Rampelotto P. H. The role of *Bifidobacterium* in liver diseases: a systematic review of next-generation sequencing studies. *Microorganisms.* 2023; 11(12): 2999. doi: 10.3390/microorganisms11122999.
11. Sarkar A., Mandal S. *Bifidobacteria* — insight into clinical outcomes and mechanisms of its probiotic action. *Microbiol. Res.* 2016; 192: 159–171. doi: 10.1016/j.micres.2016.07.001.
12. Малаева Е. Г., Воробаев Е. В., Стома И. О. Биоразнообразие микробиоты кишечника и уробиоты при циррозе печени. *Клиническая инфектология и паразитология.* 2022; 11(4): 295-306. doi: 10.34883/PI.2022.11.4.023.  
Malaeva E. G., Voropaev E. V., Stoma I. O. Biodiversity of gut microbiota and urobiota in liver cirrhosis. *Clinical infectology and parasitology.* 2022; 11(4): 295-306. doi: 10.34883/PI.2022.11.4.023 [in Russian].
13. Li O., Xu H., Kim D., et al. Roles of human gut microbiota in liver cirrhosis risk: a two-sample mendelian randomization study. *J Nutr.* 2024; 154(1): 143-151. doi: 10.1016/j.tjn.2023.11.011.
14. Garbuzenko D. V. Therapeutic possibilities of gut microbiota modulation in acute decompensation of liver cirrhosis. *World J Hepatol.* 2023; 15(4): 525-537. doi: 10.4254/wjh.v15.i4.525.
15. Kirundi J., Moghadamrad S., Urbaniak C. Microbiome-liver crosstalk: a multihit therapeutic target for liver disease. *World J Gastroenterol.* 2023; 29(11): 1651-1668. doi: 10.3748/wjg.v29.i11.1651.



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-3-221-227

УДК [616.9:578.834.1-06:616.127]-036.88

EDN: RGCHKK

**О. В. Солдатова\*, И. Я. Горянская, Л. Э. Намазова, О. Я. Мухтаров**

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С. И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», кафедра внутренней медицины № 1, Симферополь, Россия

## МИОКАРДИТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С COVID-19: КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР СЛУЧАЯ С ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ

**O. V. Soldatova\*, I. Y. Goryanskaya, L. E. Namazova, O. Y. Muhtarov**

Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after. S. I. Georgievsky, Crimean Federal University named after V. I. Vernadsky", Department of Internal Medicine № 1, Simferopol, Russia

## Myocarditis Associated with COVID-19: Review of a Fatal Case Report

### Резюме

По состоянию на февраль 2024 года вирусом SARS-CoV-2 было инфицировано более 774 миллионов человек во всем мире и погибло от COVID-19 более 7 миллионов человек. С начала пандемии появилось множество сообщений и исследований о вовлечении в поражение вирусом SARS-CoV-2 параллельно с дыхательной системой и сердечно-сосудистой, включая повреждение миокарда, эндотелиальную дисфункцию, острые коронарные синдромы, аритмии, миокардит, тромбоземболию, сердечную недостаточность, гипотонию, кардиогенный шок и даже остановку сердца. Кроме того, симптомная инфекция COVID-19 с тяжелым течением чаще встречается у коморбидных пациентов при наличии в анамнезе гипертонии, сахарного диабета, ожирения, онкологических заболеваний или хронической обструктивной болезни легких. Согласно последним литературным данным возникновение миокардита, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией, чаще наблюдается у лиц мужского пола молодого возраста и сопряжено с тяжелым или даже летальным прогнозом, что обуславливает актуальность детального изучения патогенетических механизмов и терапевтических возможностей профилактики развития миокардиального повреждения, купирования основных симптомов заболевания и предотвращения неблагоприятного прогноза. На сегодняшний день существуют также исследования, указывающие на то, что острый миокардит может являться осложнением не только самой инфекции в остром периоде или отсрочено, но даже одним из тяжелых поствакцинальных против SARS-CoV-2 осложнений. Целью нашего исследования является анализ летального случая острого инфекционного миокардита, осложнившего течение новой коронавирусной инфекции. Был проведен ретроспективный анализ истории болезни пациента с окончательным диагнозом острый коронарный миокардит, развившийся на фоне синдрома некомпактного миокарда левого желудочка.

**Ключевые слова:** миокардит, COVID-19, SARS-CoV-2, сердечно-сосудистые заболевания, некомпактная кардиомиопатия, клинический случай, пневмония

### Конфликт интересов

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

### Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 13.02.2024 г.

Принята к публикации 24.04.2024 г.

**Для цитирования:** Солдатова О. В., Горянская И. Я., Намазова Л. Э. и др. МИОКАРДИТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С COVID-19: КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР СЛУЧАЯ С ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(3): 221-227. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-3-221-227. EDN: RGCHKK

### Abstract

To date more than 774 million people worldwide were infected with the SARS-CoV-2 virus (data for February 2024), and approximately 7 million people have already died from COVID-19. Since the beginning of the COVID-19 pandemic, there have been many reports and studies on damage involvement

\*Контакты: Ольга Валериевна Солдатова, e-mail: olgasolda@mail.ru

\*Contacts: Olga V. Soldatova, e-mail: olgasolda@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6310-9199>

of the SARS-CoV-2 virus not only the respiratory but cardiovascular system as well, including myocardial damage, endothelial dysfunction, acute coronary syndromes, arrhythmias, myocarditis, thromboembolism, heart failure, hypotension, cardiogenic shock and even cardiac arrest. In addition, symptomatic COVID-19 infection with a severe course is more common in comorbid patients with a history of hypertension, diabetes, obesity, cancer or chronic obstructive pulmonary disease. According to the latest literature data, the occurrence of myocarditis associated with a new coronavirus infection is more often observed in young males and is associated with a severe or even fatal prognosis, which determines the relevance of a detailed study of the pathogenetic mechanisms and therapeutic possibilities for myocardial damage prophylaxis, relieving the main disease symptoms and unfavorable prognosis prevention. To date, there are also studies indicating that acute myocarditis could be a complication not only of the infection itself, but even one of the severe post-vaccination against SARS-CoV-2 complications. The purpose of this study is to research the lethal clinical case of acute infectious myocarditis complicated the course of a new coronavirus infection. A retrospective analysis of the patient's medical history with the final diagnosis: acute coronavirus myocarditis against the background of non-compact left ventricle myocardium was carried out.

**Key words:** Myocarditis, COVID-19, SARS-CoV-2, cardiovascular diseases, noncompaction cardiomyopathy, clinical case, pneumonia

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

### Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 13.02.2024

Accepted for publication on 24.04.2024

**For citation:** Soldatova O. V., Goryanskaya I. Y., Namazova L. E. et al. Myocarditis Associated with COVID-19: Review of a Fatal Case Report. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(3): 221-227. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-3-221-227. EDN: RGCHKK

ACE2 — Angiotensin Converting Enzyme 2 (Ангиотензинпревращающий фермент 2), COVID-19 — CoronaVirus Disease 2019, Ig — immunoglobulin, NT-proBNP — N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide, RW — Реакция Вассермана, SARS-CoV-2 — Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2, SpO<sub>2</sub> — периферическое насыщение крови кислородом, АВО — Атриовентрикулярное отверстие, АД — Артериальное давление, Ат — Антитела, ГБУЗ РК «РКБ им. Н. А. Семашко» — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Республиканская клиническая больница имени Николая Александровича Семашко», ГБУЗ РК «Симферопольская ГКБ № 7» — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Симферопольская государственная клиническая больница № 7», ДКМП — Дилатационная кардиомиопатия, ИФА — иммуноферментный анализ, КДРЛЖ — Конечный диастолический размер левого желудочка, КДО ЛЖ — Конечный диастолический объем левого желудочка, КП — коэффициент позитивности, КСРЛЖ — Конечный систолический размер левого желудочка, КТ ОГК — Компьютерная томография органов грудной клетки, ЛЖ — Левый желудочек, ЛП — Левое предсердие, ПБВВ — Передняя большеберцовая вена, МЖП — Межжелудочковая перегородка, МЕ — международные единицы, МСКТ — Мультиспиральная компьютерная томография, НКМП — Некомпактная кардиомиопатия, НМИЦ — Национальный медицинский исследовательский центр, ОНМК — Острое нарушение мозгового кровообращения, ИФА — Правый желудочек, ПП — Правое предсердие, ПЦР — Полимеразная цепная реакция, ПЭТ — Позитронно-эмиссионная томография, РСЦ — Региональный сосудистый центр, СМРТ — Сердечно-сосудистый магнитный резонанс, СН — Сердечная недостаточность, СОЭ — Скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ТЗСЛЖ — Толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП — Толщина межжелудочковой перегородки, ТСЛЖ — Толщина стенки левого желудочка, ФВ — Фракция выброса, ФК — Функциональный класс, ХМ-ЭКГ — Суточное холтеровское мониторирование электрокардиографии, ЧДД — Частота дыхательных движений, ЧСС — Частота сердечных сокращений, ЭКГ — Электрокардиография, ЭМБ — Эндомиокардиальная биопсия, ЭОС — Электрическая ось сердца, ЭхоКГ — Эхокардиография

## Введение

Миокардит — полиэтиологическое заболевание, однако недавние комплексные обзоры отдают приоритет вирусам, как основным возбудителям миокардита. В настоящее время весьма актуальными являются сообщения о коронавирусо-ассоциированном миокардите, вызванном вакцинацией или перенесенным заболеванием Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) [1]. На сегодняшний день известно, как минимум, три различных патогенетических механизма возникновения вирус-индуцированного повреждения миокарда под влиянием вируса Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Во-первых, выраженный системный воспалительный ответ ведет к значительному увеличению циркулирующих провоспалительных цитокинов, способных вызывать дисфункцию кардиомиоцитов путем прямого подавления их сократительной способности и, как следствие, угнетению функции миокарда, что было описано ранее у пациентов с сепсисом [2]. Во-вторых, наличие экспрессии рецептора ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2) в миокарде может обуславливать прямое его инфицирование, привлечение иммунных клеток и развитие инфекционного миокардита [3, 4]. В-третьих, влияние вируса SARS-CoV-2 на микроциркуляторное русло посредством воздействия на

все те же рецепторы ACE2, может спровоцировать микрососудистую дисфункцию и ишемию тканей на фоне гиперагрегации тромбоцитов и гиперкоагуляции, приводящую к сердечной недостаточности из-за дисфункции желудочков и/или аритмиям [5]. Нельзя исключить возможность возникновения лекарственно-индуцированного миокардиального повреждения при использовании препаратов, обладающих кардиотоксичностью и применяемых в терапии сердечной недостаточности (СН) и новой коронавирусной инфекции (например, гидрохлоротиазид, фуросемид, метилдопа, азитромицин, пенициллины, ампициллин, сульфаниламиды, тетрациклин). Данное повреждение миокарда чаще всего реализуется в эозинофильный миокардит [6].

Первоначальный диагноз основывается на клинических данных, результатах лабораторных исследований, данных электрокардиографии (ЭКГ) и визуализирующих тестов, таких как эхокардиография (ЭхоКГ) или позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с фтордезоксиглюкозой, или сердечно-сосудистый магнитный резонанс (СМРТ). Для верификации диагноза зачастую недостаточно только анализа результатов доступных методов обследования, необходимо проведение эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ) — инвазивного золотого стандарта диагностики воспалительных заболеваний

миокарда, и подтверждения с помощью гистологических, иммунологических и иммуногистохимических критериев, особенно в случаях подозрения на гигантоклеточный миокардит или в случаях, когда клиническая картина заболевания включает кардиогенный шок с быстрым развитием нарушения гемодинамики [7]. Учитывая трудности диагностики миокардита, ассоциированного с COVID-19, в частности проведение ЭМБ, достоверно определить частоту возникновения данного осложнения на сегодняшний день не представляется возможным. По данным немецкого исследования CORONA Germany у пациентов, госпитализированных по поводу новой коронавирусной инфекции, риск летального исхода был повышен почти в 5 раз при манифестации клинических проявлений острых сердечно-сосудистых событий [8]. Неблагоприятный прогноз обуславливает важность своевременного прогнозирования и профилактики возникновения сердечно-сосудистых осложнений COVID-19, раннего их выявления и тщательного клинического наблюдения за данной группой пациентов. Представляет интерес более подробное изучение клинического случая тяжелого течения острого инфекционного миокардита, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией, закончившегося летально.

## Описание клинического случая

Пациент П., мужчина 35 лет, поступил в кардиологическое отделение 03.01.2022 с жалобами на выраженную слабость, одышку при незначительных физических нагрузках, усиливающуюся в горизонтальном положении.

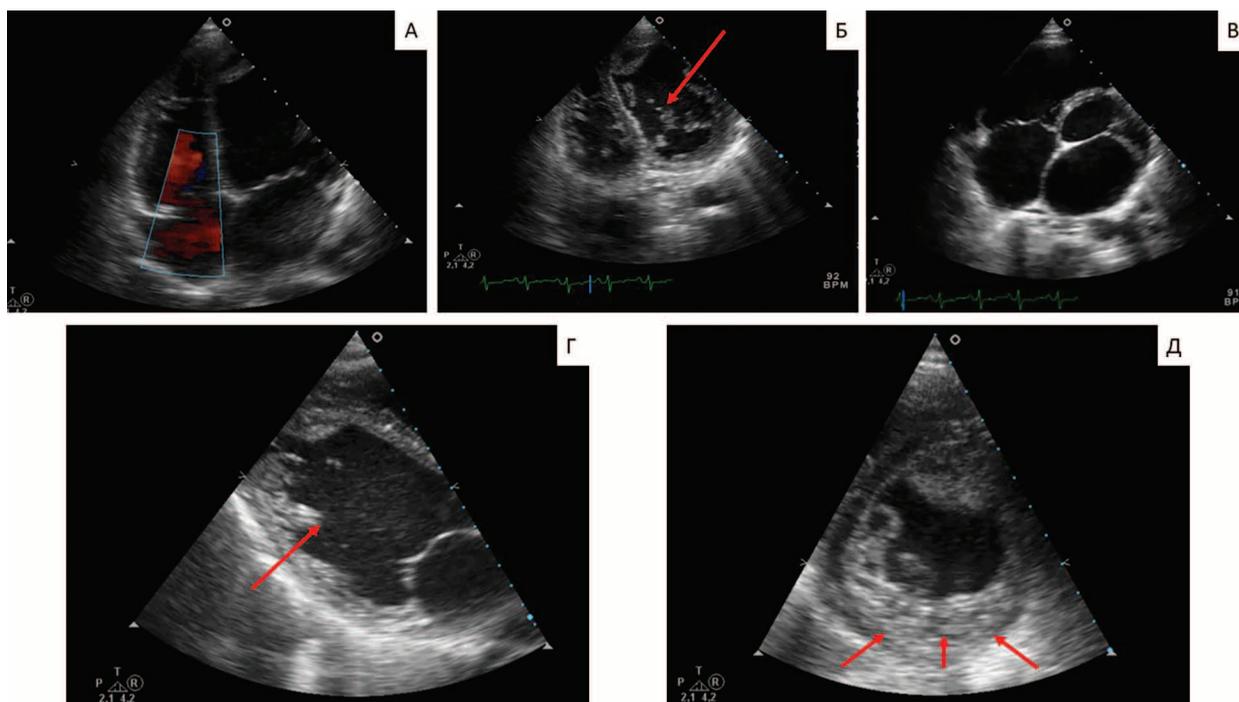
Из анамнеза заболевания: С 14.12.2021 по 24.12.2021 года находился на стационарном лечении в ковидном центре на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Симферопольская государственная клиническая больница № 7» (ГБУЗ РК «Симферопольская ГКБ № 7») с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19, среднетяжелая форма», диагноз верифицирован по данным полимеразной цепной реакции (ПЦР) и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки. Лечение включало противовирусную (фавипиравир по схеме в течение 10 дней), противовоспалительную (дексаметазон 16 мг/сут), антикоагулянтную терапию (гепарин 10 тыс МЕ/сут с последующим переходом на ривароксабан 20 мг/сут), а также стандартную терапию хронической сердечной недостаточности (торасемид 5 мг/сут, верошпирон 25 мг/сут, бисопролол 2,5 мг/сут). За время госпитализации была выполнена эхокардиография (ЭхоКГ) от 21.12.2021, при которой выявлена дилатация всех полостей сердца, акинезия передней стенки левого желудочка (ЛЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП), нарушение диастолической функции миокарда, снижение сократительной способности миокарда — фракция выброса (ФВ) 37%, подвижный тромб в области верхушки ЛЖ 1,9×1,2 см, отсутствие изменений аорты и клапанов. Данные изменения были расценены, как признаки дилатационной кардиомиопатии (ДКМП). Пациент с окончательным

диагнозом «Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19, среднетяжелая форма; ДКМП, синусовая тахикардия; СН 3 с низкой ФВ ЛЖ (37%), функциональный класс (ФК) 3. Тромб в полости ЛЖ» был выписан для дальнейшей консультации в Национальном медицинском исследовательском центре (НМИЦ) трансплантологии имени Академика Валерия Ивановича Шумакова г. Москва. Со слов пациента в течение 2-3 дней после выписки состояние резко ухудшилось: отмечалось повышение температуры до 38°C, усиление одышки и отеков, слабость, что и послужило поводом для экстренной госпитализации в кардиологическое отделение Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Республиканская клиническая больница имени Николая Александровича Семашко» (ГБУЗ РК «РКБ им. Н. А. Семашко») г. Симферополь.

Состояние при поступлении: средней степени тяжести, в сознании, адекватен; гипертермии нет; аускультативно в легких — дыхание жесткое, ослаблено в нижнебоковых отделах, хрипы не выслушиваются, частота дыхательных движений (ЧДД) 16 в минуту, SpO<sub>2</sub> 99% без O<sub>2</sub>; тоны сердца приглушены, ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) =пульс=94 уд/мин, артериальное давление (АД) 85/55 мм рт.ст. (на фоне приема бисопролола), пульс ритмичный, удовлетворительного наполнения; отеки голеней. В клиническом и биохимическом анализах крови выявлены признаки активного воспаления: лейкоцитоз (15,8×10<sup>9</sup>/л) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (палочкоядерные нейтрофилы 16%), повышенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ) (30 мм/ч), С-реактивный белок (СРБ) (102,3 мг/л), ферритин (451 мкг/л). Остальные биохимические показатели крови — без особенностей. ЭКГ — ритм синусовый, ЧСС 81 уд/мин, электрическая ось сердца (ЭОС) отклонена резко влево, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, нарушение процессов реполяризации переднебоковой стенки миокарда.

На фоне проводимой стандартной терапии, соответствующей клиническим рекомендациям, состояние пациента оставалось стабильным, средней тяжести в течение недели. Однако на 8-й день нахождения в стационаре состояние пациента ухудшилось: появилась выраженная одышка, умеренный малопродуктивный кашель, гипертермия. На момент осмотра — общее состояние тяжелое в сознании, заторможен, температура тела 37,8°C; при аускультации дыхание жесткое, в нижне-базальных и средних отделах — дыхание ослаблено, выслушиваются локусы сухих и мелкопузырчатых хрипов, крепитация значительно больше справа; частота дыхательных движений (ЧДД) = 22, SpO<sub>2</sub> — 96,9% (без O<sub>2</sub>); тоны сердца приглушены, ритмичны, ЧСС= 86 уд/мин, АД 90/70 мм рт ст; живот мягкий безболезненный, печень +2 см, отеки стоп и голеней.

За время госпитализации были проведены следующие лабораторные тесты: сывороточная концентрация NT-proBNP (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide) -2652 пг/мл; Д-димер — 2927 нг/мл; экспресс тест на COVID-19 — отрицательный; посев крови стерил; маркеры вирусных гепатитов, антитела (Ат) к ВИЧ и анализ крови на реакцию



**Рисунок 1.** Результаты трансторакальной ЭхоКГ. А — дилатация всех камер сердца, верхушечная позиция по длинной оси; Б — тромб в полости сердца, верхушечная позиция по длинной оси; В — дилатация всех камер сердца, верхушечная позиция по короткой оси; Г — тромб в полости сердца, парастеральная позиция по длинной оси; Д — трабекулярное строение миокарда, парастеральная позиция по короткой оси.

**Picture 1.** Transthoracic echocardiography findings. А — dilation of all chambers of the heart, apical position along the long axis; Б — thrombus in the heart cavity, apical position along the long axis; В — dilation of all chambers of the heart, apical position along the short axis; Г — thrombus in the heart cavity, parasternal position along the long axis; Д — trabecular structure of the myocardium, parasternal position along the short axis.

Вассермана (RW) — отрицательные; уровень гормонов щитовидной железы — в пределах референсных значений; анализ крови на антитела к SARS Cov-2 (иммуноферментный анализ): IgA- 2.4 КП; IgM — 6.5 КП; IgG — 12.2 КП.

**Инструментальные исследования:** при компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) выявлена двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония; при суточном холтеровском мониторинге электрокардиографии (ХМ-ЭКГ) зарегистрирована полифокальная желудочковая экстрасистолия (около 350 за сутки), в том числе парная, 3 пароксизма неустойчивой желудочковой тахикардии (3-5 комплексов подряд), редкая полифокальная суправентрикулярная экстрасистолия (около 300 за сутки), в том числе парная и групповая, 4 пароксизма неустойчивой суправентрикулярной тахикардии; ST и T без диагностически значимой динамики; QT в норме. При проведении трансторакальной Эхо-КГ (рис.1) была выявлена выраженная дилатация всех полостей сердца: левое предсердие (ЛП) — 5,6 см, индекс объема ЛП —  $92 \text{ мл/м}^2$ , конечный диастолический размер левого желудочка (КДРЛЖ) — 7,3 см, конечный систолический размер левого желудочка (КСРЛЖ) — 6,4 см, индекс конечно-диастолического объема левого желудочка (КДО ЛЖ) —  $140 \text{ мл/м}^2$ , толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) — 1,0 см, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) — 0,9 см, ФВ ЛЖ по

Simpson — 18%, правый желудочек (ПЖ) — 3,5 см, правое предсердие (ПП)  $6,1 \times 7,7 \text{ см}$ , миокард ЛЖ имеет признаки некомпактности, в области верхушки ЛЖ визуализируется умеренной эхоплотности эхогетерогенный протяженный неправильной формы фиксированный малоподвижный тромб размерами  $4,2 \times 2,8 \times 1,9 \text{ см}$ , у нижней части межжелудочковой перегородки (МЖП) находится фиксированный малоподвижный умеренной эхоплотности эхогетерогенный тромб размерами  $2,4 \times 1,8 \times 1,2 \text{ см}$ , неправильной формы; отмечается феномен спонтанного контрастирования крови во всех полостях сердца и нижней полой вене, умеренная относительная митральная и трикуспидальная недостаточность (TAPSE=0,9 см); признаки умеренной легочной гипертензии при систолическом давлении в легочной артерии до 44 мм рт. ст.; сократительная способность миокарда левого и правого желудочков резко практически диффузно снижена; в полости перикарда около 150 мл свободной жидкости. УЗИ вен нижних конечностей выявило флеботромбоз передней большеберцовой вены (ПББВ) с обеих сторон.

По другим органам и результатам анализов — без особенностей.

На основании **клинического диагноза:** основное заболевание — Острый диффузный инфекционный миокардит, тяжелое течение, тромб в полости ЛЖ; фоновое заболевание — Первичная кардиомиопатия — некомпактный миокард ЛЖ; конкурирующее заболева-

ние: Внегоспитальная двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелое течение неустановленной этиологии; осложнения — СН 3 со сниженной фракцией выброса (ФВ 18 %); проводилась патогенетическая и симптоматическая терапия в соответствующих стандартах оказания помощи дозировках, включающая в себя дегидратационную (фуросемид, спиронолактон), дезинтоксикационную, антибактериальную (левофлоксацин, цефтриаксон), противовоспалительную (дексаметазон), антикоагулянтную (фраксипарин) терапию.

Несмотря на проводимое лечение, на 25-й день пребывания в стационаре у пациента развилось острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК): афазия, правосторонний гемипарез, в связи с чем он был urgently переведен в отделение регионального сосудистого центра (РСЦ). На момент осмотра 28.01.22 — жалобы не предъявлял в связи с тяжестью состояния, на вопросы не отвечал. Наиболее вероятная причина нарушения мозгового кровообращения — сочетанная полиорганная патология (острый миокардит, СН 3 стадии, ФВ 18 %, тромб в полости ЛЖ, двусторонняя полисегментарная пневмония). Проводимая интенсивная терапия оказалась малоэффективной. В дальнейшем в течение трех дней после перевода в отделение РСЦ симптоматика нарастала, на третьи сутки от момента перевода констатирована смерть пациента.

Динамика показателей клинического анализа крови за время госпитализации отражает уменьшение системной воспалительной реакции у пациента (снижение лейкоцитоза, нормализация уровня СОЭ) вплоть до последнего дня перевода в РСЦ 28.01.22 г., когда отмечался скачок лейкоцитов до  $14,6 \times 10^9/\text{л}$  со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (палочкоядерные лейкоциты — 11 %).

На протяжении всего периода нахождения в стационаре уровень Д-димера (Таб.1) у пациента оставался высоким, что напрямую влияло на риски развития тромботических осложнений и летального исхода. Диагноз COVID-19 значительно повышает вышеупомянутые риски ввиду макро- и микрососудистых нарушений, которые чаще возникают у этой категории пациентов [9]. Не исключением явился и представленный пациент с выявленным тромбом в полости ЛЖ уже через неделю после госпитализации в ковидный центр.

**Таблица 1.** Динамика Д-димера, лейкоцитов, палочкоядерных лейкоцитов за время нахождения в стационаре.

**Table 1.** D-dimer, white blood cells, band neutrophils dynamics during hospital stay.

Дата	14.12	23.12	13.01.22	19.01.23	24.01.23	28.01.23
Д-димер (нг/мл) D-dimer (ng/ml)	2927	1245	5256	8609	7034	5196
Палочкоядерные лейкоциты (%) Band neutrophils (%)	13	13	11	11	9	11
Лейкоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ ) White blood cells ( $\times 10^9/\text{L}$ )	15,8	14,1	12,7	12,3	9,6	14,6

## Результаты патологоанатомического исследования

Сердце — 560 г,  $14 \times 13 \times 10$  см, верхушка закруглена, образована ПЖ и ЛЖ; полости сердца расширены, периметр правого атриовентрикулярного отверстия (АВО) — 13 см, левого — 12 см. Пристеночный эндокард в области передней стенки ЛЖ с переходом на верхушку и МЖП тусклый, белесоватый с коричневыми фиксированными тромботическими массами  $1,7 \times 0,6$  см,  $0,7 \times 0,4$  см (что соответствует фрагментированным тромбам в полости ЛЖ, описанным при проведении ЭхоКГ), множественными крошковидными тромботическими наложениями. Рисунок сосочковых мышц и трабекул значительно подчеркнут; толщина стенки левого желудочка (ТСЛЖ) — 2,3 см, правый желудочек (ПЖ) — 0,5 см, МЖП — 2,0 см. Створки клапанов сердца без особенностей. Миокард эластичный, красно-коричневый с участками неравномерного полнокровия. Просвет коронарных артерий не сужен.

**Гистологическое исследование:** Сердце — эндокард утолщен, отечный с рыхлой лимфо-гистиоцитарной и лейкоцитарной инфильтрацией, наложением эритроцитарно-фибриновых тромботических масс, тромботические массы с участками реканализации, организации и лейкоцитарной инфильтрацией. Неравномерная гипертрофия кардиомиоцитов с очаговым интерстициальным фиброзом. Выраженная диффузно-очаговая лейкоцитарная инфильтрация межоточной ткани, отек интерстиции, очаговые кровоизлияния. Фиброз сосочковых мышц. Периваскулярные и межмышечные поля рыхлой фиброзной ткани. В просвете некоторых сосудов эритроцитарно-фибриновые тромбы, скопление лейкоцитов.

Мозг — в ткани очаги серого размягчения, где гистологический рисунок строения стерт, по периферии с очаговыми кровоизлияниями, выраженным глиальным отеком, с явлениями выраженной rarefакции. В просвете некоторых сосудов — эритроцитарно-фибриновые тромбы, скопление лейкоцитов. Неравномерное полнокровие сосудов.

По результатам патологоанатомического исследования, смерть наступила от нарастающего отека мозга с дислокацией ствола.

## Обсуждение

Пандемия COVID-19 привлекла внимание к безуловной связи между коронавирусными инфекциями и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Все больше данных свидетельствуют о том, что поражение сердечно-сосудистой системы при COVID-19, выявляется преимущественно у лиц среднего возраста, мужского пола, и предопределяет тяжелое течение заболевания, сомнительный прогноз и высокую смертность [10]. Также описывают возможность отсроченного возникновения сердечно-сосудистых осложнений уже после купирования острой симптоматики новой коронавирусной инфекции. Данные факты нашли своё подтверждение у представленного пациента, у которого

развитие и прогрессирование воспалительной кардиомиопатии окончилось летально спустя 1,5 месяца от диагностирования COVID-19.

У представленного пациента синдром декомпенсированной СН со сниженной фракцией выброса был ведущим, как в момент госпитализации, так и на протяжении всего лечения. Учитывая молодой возраст пациента, неотягощенный кардиологический анамнез и отсутствие при осмотре данных об артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий, пороков сердца и сахарного диабета, соответствующие основные причинные заболевания СН были исключены. Дифференциальная диагностика причин возникновения миокардиальной дисфункции сводилась к таким заболеваниям, как ДКМП и острый миокардит. Учитывая наличие в анамнезе пациента предшествующего события — новой коронавирусной инфекции, как наиболее вероятной причины развития заболевания, диагностический поиск был сведен к острому инфекционному миокардиту.

У представленного пациента при поступлении отмечалась слабость и снижение толерантности к физической нагрузке, что совпадает с результатами последних метаанализов, которые выявили преобладание неспецифических клинических симптомов у пациентов с миокардитом, ассоциированным с COVID-19, таких как одышка, лихорадка и кашель [11]. Идентичные жалобы присутствуют у пациентов с COVID-19 без вовлечения сердечно-сосудистой системы в воспалительный процесс и являются признаками поражения дыхательной системы. Более специфичные проявления, такие как «перебои» в работе сердца, кардиалгии не являлись ведущими, что значительно затрудняет диагностику появления сердечно-сосудистых осложнений. Уже при госпитализации обращают на себя внимание повышение провоспалительных маркеров (лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, ускоренная СОЭ, более чем в 5 раз повышен уровень СРБ, в 1,5 раза — ферритин), что может быть расценено, как гипертрофическая фаза COVID-19. Данная гипотеза находит своё подтверждение в неуклонном росте СРБ (27–84 мг/л) и Д-димера (1245–8609 нг/мл) несмотря на проведение стероидной противовоспалительной терапии.

Признаками миокардиального повреждения в представленном клиническом случае являлись изменения на ЭКГ — блокада передней левой ветви пучка Гиса, пароксизмальные, полифокальные нарушения ритма; кардиомегалия по данным рентгенографии органов грудной клетки; при проведении ЭхоКГ выявлена существенная дилатация всех полостей сердца, признаки бивентрикулярной недостаточности, а так же ФВ 18% и наличие гидроперикарда. Эхокардиографическая картина свидетельствует о наличии миокардиальной дисфункции. Из-за острого миокардиального повреждения и бивентрикулярной дилатации значительно повысился уровень конечного пропептида натрийуретического гормона В-типа (NT-proBNP) до 2652 пг/мл. В исследовании китайских ученых была выявлена прямая корреляция уровня NT-proBNP с риском летального исхода, причем зависимость сохранялась после

проведения многофакторного анализа с учетом известных предикторов летального исхода [12]. Точкой отсчета для данного биомаркера явился уровень 88,64 пг/мл, значение выше которого ассоциировалось с более высоким риском госпитальной летальности, с чувствительностью NT-proBNP 100%, специфичностью 66,7%. Соответственно прогноз у представленного пациента был изначально крайне неблагоприятным при уровне NT-proBNP превышающем точку отсчета в 30 раз.

Наличие у данного пациента множественных тромбов в сосудах нижних конечностях и в полости ЛЖ, которые неуклонно продолжали расти, несмотря на антикоагулянтную терапию, подтверждает предположение гиперактивации системы коагуляционного гемостаза на фоне значительного повышения прокоагуляционных агентов [13].

Учитывая выявленные при ЭхоКГ признаки некомпактности миокарда, а также результаты аутопсии (неравномерная гипертрофия кардиомиоцитов с очаговым интерстициальным фиброзом), у представленного пациента была верифицирована некомпактная кардиомиопатия (НКМП). Собрать подробный анамнез жизни, включая семейный анамнез, не представлялось возможным в виду отсутствия предшествующей медицинской документации и ближайших родственников. Вероятно наличие у пациента НКМП, впервые выявленной во время нахождения в стационаре, существенно ухудшило течение острого инфекционного миокардита и повлияло на прогноз. По данным метаанализа (Aras D., с соавт., 2006) факторами, ассоциированными с неблагоприятным прогнозом пациентов с НКМП без каких-либо сопутствующих воспалительных поражений миокарда, являются наличие дилатации ЛЖ, снижение ФВ ЛЖ и миокардиальный фиброз по данным МРТ [14]. Оценить наличие дилатации, либо снижение систолической функции ЛЖ до госпитализации не представлялось возможным из-за отсутствия в анамнезе каких-либо сведений, указывающих на наличие НКМП, а на момент госпитализации оба этих критерия были крайне выраженными.

Дополнительным фактором, оказывающим отрицательное влияние на прогноз, являются турбулентные гемодинамические интракардиальные потоки и их замедление в лакунах, которые создают условия для тромбообразования, что и произошло у данного пациента. До поступления в кардиологическое отделение 21.12.2021 по данным Эхо-КГ в области верхушки ЛЖ визуализировали тромб 1,9×1,2 см, который продолжал увеличиваться и 10.01.2022 был уже размерами 4,2×2,8×1,9 см. Дополнительно сформировался ещё один тромб размерами 2,4×1,8×1,2 см у нижней части МЖП, несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию. Данный феномен не противоречит литературным данным, согласно которым в клинических проявлениях НКМП лидирует следующая триада: СН, нарушения ритма (желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий), системные тромбоэмболии [15]. По нашему мнению именно фрагментация тромбов ЛЖ, фрагменты которых были найдены при аутопсии как в полости ЛЖ, так и в просвете сосудов головного мозга, явилась причиной кардиоэмболического фатального ОНМК.

## Ограничения представленного клинического случая

Отсутствовала возможность проведения таких современных методов визуализации как ПЭТ или СМРТ, а также эндомиокардиальная биопсия по техническим причинам, вследствие чего не была произведена прижизненная гистологическая верификация миокардита и идентификация генома вируса, что является существенным недостатком диагностики. Однако данный недостаток является скорее закономерностью, чем исключением. По данным литературы зачастую в ковидных центрах единственно возможными методами верификации поражения миокарда являются стандартные методы обследования: ЭКГ и ЭхоКГ, а также биомаркеры (тропонины, мозговой натрийуретический пептид, СРБ, Д-димер и др.) [16, 17].

## Выводы

Описанный клинический случай подчеркивает важность клинического, лабораторного, инструментального контроля показателей функциональной способности сердечно-сосудистой системы, биомаркеров воспаления у лиц, недавно перенесших новую коронавирусную инфекцию или при наличии затяжного течения заболевания, для обеспечения раннего выявления миокардиального повреждения, быстрой коррекции данного осложнения и предотвращения негативных исходов COVID-19.

Дальнейшее изучение патогенетических механизмов формирования миокардиальной дисфункции при COVID-19 необходимо для оптимизации стратификации риска, а также диагностических критериев развития миокардита и разработки эффективных методов профилактики и лечения данного осложнения. Возможность объективной оценки краткосрочного и долгосрочного прогноза у данной группы пациентов является одним из приоритетных направлений снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

### Вклад авторов:

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

**Солдатова О. В.** (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6310-9199>): научное консультирование, редактирование рукописи, написание статьи, утверждение окончательного варианта статьи

**Горянская И. Я.** (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4048-6458>): научное консультирование, редактирование рукописи, написание статьи, утверждение окончательного варианта статьи

**Намазова Л. Э.** (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5663-8765>): написание статьи, интерпретация данных клинического случая

**Мухтаров О. Я.** (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9069-977X>): разработка дизайна и редактирование статьи, поиск литературных источников

### Authors contributions:

All authors made significant contributions to the preparation of the work, etc. and a light, elegant version of the article before publication

**Soldatova O. V.** (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6310-9199>): scientific consulting, manuscript editing, drafting articles, approval of the final status of articles

**Goryanskaya I. Y.** (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4048-6458>): scientific consulting, manuscript editing, drafting articles, approval of the final status of articles

**Namazova L. E.** (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5663-8765>): description of articles, interpretation clinical case data

**Muhtarov O. Y.** (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9069-977X>): design development and editing of articles, search of literary sources

### Список литературы/References:

- Shu H., Zhao Ch., Wang D. Understanding COVID-19-related myocarditis: pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies. *Cardiol Plus.* 2023; 8(2): 72–81. doi: 10.1097/CP9.0000000000000046
- Torre-Amione G., Kapadia S., Lee J. et al. Tumor necrosis factor-alpha and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation.* 1996; 93: 704–11. doi: 10.1161/01.cir.93.4.704
- Oudit G. Y., Kassiri Z., Jiang C. et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest.* 2009; 39: 618–25. doi: 10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x
- Inciardi R. M., Lupi L., Zacccone G. et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020 Jul 1; 5(7):819–824. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1096
- Tang N., Li D., Wang X. et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(4): 8447. doi: 10.1111/jth.14768
- Driggin E., Madhavan M. V., Bikdeli B. et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75(18): 2352–2371. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031
- Castiello T., Georgiopoulos G., Finocchiaro G. et al. COVID-19 and myocarditis: a systematic review and overview of current challenges. *Heart Failure Reviews.* 2022; 27(1): 251–261. doi: 10.1007/s10741-021-10087-9.
- Gessler N., Gunawardene M. A., Wohlmuth P. et al. Clinical outcome, risk assessment, and seasonal variation in hospitalized COVID-19 patients—Results from the CORONA Germany study. *PLoS One.* 2021. 17; 16(6): e0252867. doi: 10.1371/journal.pone.0252867
- Aghagholi G., Gallo Marin B., Soliman L. B., Sellke F. W. Cardiac involvement in COVID-19 patients: Risk factors, predictors, and complications: A review. *J. Card. Surg.* 2020. 35(6): 1302–1305. doi: 10.1111/jocs.14538.
- Ruan Q., Yang K., Wang W. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020; 46(5): 846–848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x
- Pirzada A., Mokhtar A. T., Moeller A. D. COVID-19 and Myocarditis: What Do We Know So Far? *CJC Open.* 2020; 2(4): 278–285. doi: 10.1016/j.cjco.2020.05.005.
- Gao, L., Jiang, D., Wen X. et al. Prognostic value of NT-proBNP in patients with severe COVID-19. *Gao et al. Respiratory Research.* 2020; 21: 83. doi: 10.1186/s12931-020-01352-w
- Akhmerov A., Marban E. COVID-19 and the Heart. *Circulation.* 2020.8; 126(10): 1443–1455. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317055
- Aras D., Tufekcioglu O., Ergun K. et al. Clinical features of isolated ventricular noncompaction in adults long-term clinical course, echocardiographic properties, and predictors of left ventricular failure. *J. Card. Fail.* 2006; 12(9): 726–733. doi: 10.1016/j.cardfail.2006.08.002
- Engberding R., Yelbuz T. M., Breithardt G. Isolated noncompaction of the left ventricular myocardium — a review of the literature two decades after the initial case description. *Clin Res Cardiol.* 2007; 96(7): 481– 488. doi: 10.1007/s00392-007-0528-6.
- Long B., Brady W. J., Kozyfman A. et al. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020; 38(7): 1504–1507. doi: 10.1016/j.ajem.2020.04.048
- Practice of echocardiography during the COVID-19 pandemic: guidance from the Canadian Society of Echocardiography [Electronic resource]. URL: [http://csecho.ca/wp-content/uploads/2020/03/CSE-COVID-19-Guidance\\_English-1.pdf](http://csecho.ca/wp-content/uploads/2020/03/CSE-COVID-19-Guidance_English-1.pdf) (access date: 15.10.2021).



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-3-228-234

УДК 616.12-089-06:616.142-007.64

EDN: STAZXW



С. Т. Энгиноев\*<sup>1,2</sup>, И. В. Попова<sup>1</sup>, И. И. Чернов<sup>1</sup>,  
Е. В. Ефремова<sup>3</sup>, В. Н. Колесников<sup>1</sup>

<sup>1</sup> — ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, Россия

<sup>2</sup> — ФГБУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, Россия

<sup>3</sup> — ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия

## АНЕВРИЗМАТИЧЕСКОЕ РАСШИРЕНИЕ АУТОВЕНОЗНОГО КОНДУИТА ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

S. T. Enginoyev\*<sup>1,2</sup>, I. V. Popova<sup>1</sup>, I. I. Chernov<sup>1</sup>, E. V. Efremova<sup>3</sup>, V. N. Kolesnikov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> — Federal Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russia

<sup>2</sup> — Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

<sup>3</sup> — Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

## Aneurysmatic Dilation of Autovenous Conduit After Coronary Bypass Graft: Clinical Case

### Резюме

Учитывая распространенность сердечно-сосудистой патологии и рост выполнения коронарных вмешательств, в том числе, коронарного шунтирования (КШ), терапевтическое наблюдение и оценка результатов, а также возможных осложнений в данной когорте пациентов является актуальной проблемой клиники внутренних болезней. Аутовенозные кондуиты, а именно большая подкожная вена является одним из самых распространенных кондуитов во время коронарного шунтирования. Сообщаемая частота незначительного расширения трансплантатов большой подкожной вены, используемых для КШ, варьирует до 14 %, однако значительное расширение аневризмы встречается редко. При проведении коронароангиографии или мультиспиральной компьютерной ангиографии возможно установить истинные размеры аневризмы, однако наличие пристеночных тромбов может исказить истинную картину. В качестве осложнений могут возникать: сдавление нативных коронарных сосудов, дистальная эмболизация, ишемизация миокарда, сдавление правого предсердия или образование свища и его разрыв в правое предсердие. В статье обсуждается редкий клинический случай аневризматического расширения аутовенозного кондуита до 7,3 см после 23 лет коронарного шунтирования. Учитывая, что развитие аневризм и псевдоаневризм после коронарного шунтирования может возникать как в ранние, так и в поздние сроки, клиническая настороженность необходима на всем периоде диспансерного наблюдения и должна сочетаться с информированием пациента. В статье обсуждаются диагностические и лечебные алгоритмы при выявлении аневризм и псевдоаневризм.

**Ключевые слова:** аорта, аневризма аутовенозного кондуита, аневризма аорты, коронарное шунтирование

### 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 18.03.2024 г.

Принята к публикации 24.04.2024 г.

**Для цитирования:** Энгиноев С. Т., Попова И. В., Чернов И. И. и др. АНЕВРИЗМАТИЧЕСКОЕ РАСШИРЕНИЕ АУТОВЕНОЗНОГО КОНДУИТА ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(3): 228-234. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-3-228-234. EDN: STAZXW

\*Контакты: Сослан Тайсумович Энгиноев, e-mail: Soslan.enginoyev@gmail.com.

\*Contacts: Soslan T. Enginoyev, e-mail: Soslan.enginoyev@gmail.com.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4344-2672>

## Abstract

Considering the prevalence of cardiovascular pathology and the increase in coronary interventions, including coronary artery bypass grafting (CABG), therapeutic observation and assessment of results, as well as possible complications in this cohort of patients is an urgent problem in the clinic of internal medicine. Autovenous conduits, namely the great saphenous vein, is one of the most common conduits during coronary artery bypass grafting. The reported incidence of minor dilation of great saphenous vein grafts used for CABG varies up to 14%, but significant dilation of the aneurysm is rare. When performing coronary angiography or multispiral computed angiography, it is possible to establish the true size of the aneurysm, but the presence of mural thrombi can distort the true picture. Complications may include compression of the native coronary vessels, distal embolization, myocardial ischemia, compression of the right atrium, or fistula formation and rupture into the right atrium. The article discusses a rare clinical case of aneurysmal dilatation of an autovenous conduit up to 7.3 cm after 23 years of coronary artery bypass grafting. Considering that the development of aneurysms and pseudoaneurysms in the field of coronary bypass surgery can occur both early and late, clinical vigilance is necessary throughout the entire period of follow-up and informing the patient. The article discusses diagnostic and treatment algorithms for identifying aneurysms and pseudoaneurysms.

**Key words:** *aorta, autovenous conduit aneurysm, aortic aneurysm, coronary bypass surgery.*

## Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

## Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 18.03.2024

Accepted for publication on 24.04.2024

**For citation:** Enginoyev S. T., Popova I. V., Chernov I. I. et al. Aneurysmatic Dilatation of Autovenous Conduit After Coronary Bypass Graft: Clinical Case. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(3): 228–234. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-3-228-234. EDN: STAZXW

ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование, БПВ — большая подкожная вена, КАГ — коронарография, КШ — коронарное шунтирование, ЛЖ — левый желудочек, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОКС — острый коронарный синдром, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, СДКА — спонтанная диссекция коронарных артерий, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФВ — фракция выброса, ЧСС — частота сердечных сокращений

## Введение

Учитывая распространенность сердечно-сосудистой патологии и рост выполнения реваскуляризации, терапевтическое наблюдение и оценка результатов, а также возможных осложнений в данной когорте пациентов является актуальной проблемой клиники внутренних болезней. Одним из методов реваскуляризации миокарда при ишемической болезни сердца является коронарное шунтирование (КШ) [1]. В клинической практике наиболее используемым кондуитом является большая подкожная вена [2]. Диссекция аутовенозного кондуита и значительное расширение (аневризма) встречаются крайне редко, однако небольшое расширение аутовенозного кондуита наблюдается до 14% [3].

Различают псевдоаневризмы и истинные аневризмы, что затрудняет дифференциальную диагностику. Псевдоаневризмы не эндотелизированы и представляют собой очаговое расширение с гематомой в проксимальных и дистальных отделах кондуита. Псевдоаневризмы возникают чаще и раньше, чем истинные аневризмы, и более склонны к разрыву из-за более тонкой стенки. Истинные аневризмы встречаются реже и затрагивают всю стенку тела трансплантата. [4]

Данное осложнение обычно (12–47%) на рентгенограмме грудной клетки проявляется как бессимптомное случайное образование. При проведении коронароангиографии или мультиспиральной компьютерной ангиографии (МСКТ-ангиография) возможно установить истинные размеры аневризмы, однако наличие пристеночных тромбов может исказить истинную картину [5]. В качестве осложнений могут возникать сдавление нативных коронарных сосудов, дистальная эмболизация, ишемизация миокарда, сдавление правого предсердия или образование свища и его разрыв в правое

предсердие [5,6]. Клинически при аневризме кондуита чаще всего может возникнуть стенокардия (13–24%), инфаркт миокарда (12–23%), реже — приступы кашля или внезапная смерть [6,7]. Разрыв происходит лишь в 8% случаев с катастрофическими осложнениями и летальным исходом. [8]. Обращает внимание, что развитие аневризм и псевдоаневризм рассматривается как позднее осложнение, однако, по данным литературы, они могут наблюдаться и в более ранние сроки [4]. В связи с этим, необходима настороженность клиницистов для выявления аневризматического расширения трансплантата после проведения КШ вне зависимости от давности процедуры с своевременным проведением визуализирующего исследования (МСКТ-ангиография, коронароангиография), особенно у коморбидных пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом и заболеваниями периферических артерий.

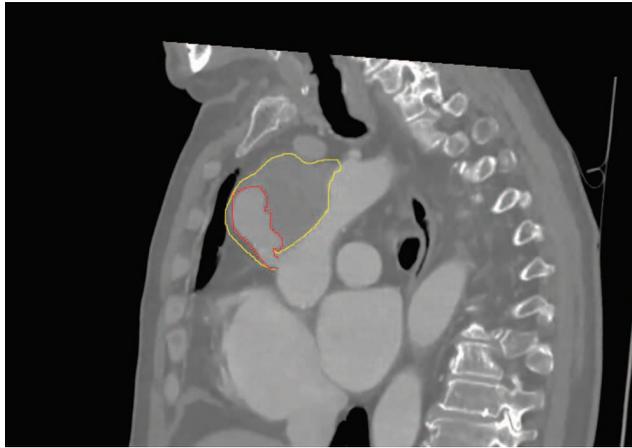
Учитывая, что развитие аневризм и псевдоаневризм поле коронарного шунтирования может возникать как в ранние, так и поздние сроки, клиническая настороженность врачей амбулаторно-поликлинического звена необходима на всем периоде диспансерного наблюдения за пациентом. Представляем редкий показательный клинический случай расширения аутовенозного кондуита через 23 года после коронарного шунтирования.

## Клинический случай

Мужчина 74 года, с жалобами на боли в грудной клетке обратился в клинику по месту жительства, в связи с этим ему была выполнена мультиспиральная компьютерная томография грудной аорты с контрастированием. Для получения заочной телемедицинской консультации в ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой

хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, пациент отправил диск МСКТ грудной аорты. Из анамнеза известно, что 23 года назад ему выполнено КШ двух коронарных артерий, в качестве кондуитов использовались левая внутренняя грудная артерия и большая подкожная вена.

На МСКТ грудной аорты с контрастированием имеется аневризматическое расширение аутовенозного кондуита с максимальным диаметром до 7,3 см, с пристеночными тромботическими массами, контрастируе-

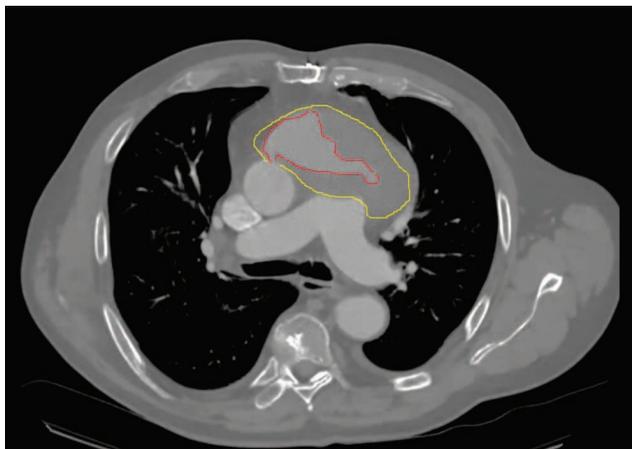


**Рисунок 1 а.** Компьютерная томография грудной аорты с контрастированием, сагиттальная плоскость

**Примечание:** Желтый цвет — наружный контур аневризматического расширения артерио-венозного шунта с частичным тромбированием просвета. Красный цвет — остаточный контрастируемый просвет артерио-венозного шунта

**Figure 1 a.** Contrast-enhanced computed tomography of the thoracic aorta, sagittal plane

**Note:** Yellow color — the outer contour of the aneurysmal expansion of the arteriovenous shunt with partial thrombosis of the lumen. Red color is the residual contrasted lumen of the arteriovenous shunt



**Рисунок 1 б.** Компьютерная томография грудной аорты с контрастированием, аксиальная плоскость

**Примечание:** Желтый цвет — наружный контур аневризматического расширения артерио-венозного шунта с частичным тромбированием просвета. Красный цвет — остаточный контрастируемый просвет артерио-венозного шунта

**Figure 1 б.** Computed tomography of the thoracic aorta with contrast, axial plane

**Note:** Yellow color — the outer contour of the aneurysmal expansion of the arteriovenous shunt with partial thrombosis of the lumen. Red color is the residual contrasted lumen of the arteriovenous shunt

мый просвет на уровне аневризмы до 3,8 см. Аорта на уровне синотубулярного соединения — 2,8 см, проксимальная часть восходящей аорты — 3,4 см, проксимальные отделы дуги аорты — 3,0 см, дистальные отделы дуги аорты — 2,4 см (рисунок 1 а-г).



**Рисунок 1 в.** Компьютерная томография грудной аорты с контрастированием. Контур наружного размера аневризматически расширенного просвета артерио-венозного шунта

**Figure 1 в.** Computed tomography of the thoracic aorta with contrast. Contour of the external size of the aneurysmally dilated lumen of the arteriovenous shunt



**Рисунок 1 г.** Компьютерная томография грудной аорты с контрастированием

**Примечание:** Аксиальная плоскость. Желтый цвет — наружный контур аневризматического расширения артерио-венозного шунта с частичным тромбированием просвета. Красный цвет — остаточный контрастируемый просвет артерио-венозного шунта

**Figure 1 г.** Contrast-enhanced computed tomography of the thoracic aorta.

**Note:** Axial plane. Yellow color — the outer contour of the aneurysmal expansion of the arteriovenous shunt with partial thrombosis of the lumen. Red color is the residual contrasted lumen of the arteriovenous shunt

По результатам анализа МСКТ пациент был приглашен на очную консультацию для обследования и определения дальнейшей тактики лечения. Однако, болевой синдром пациента перестал беспокоить и от дальнейшего обследования пациент отказался. При динамическом наблюдении получена информация, что через 6 месяцев после консультирования он внезапно скончался. Вскрытия по решению родственников не проводилось.

## Дискуссия

КШ — это операция, которая позволяет обойти атеросклеротически стенозированные артерии путем использования аутовенозных и аутоартериальных кондуитов, является одной из самых распространенных видов операций в кардиохирургии, а большая подкожная вена (БПВ) — одним из самых часто используемых кондуитов при КШ [2, 9]. Коронарное шунтирование остается золотым стандартом лечения при множественном гемодинамически значимом атеросклерозе коронарных артерий согласно отечественным клиническим рекомендациям [10]. При этом, в качестве шунтов у всех пациентов рекомендуется использование левой внутренней грудной артерии для увеличения времени «выживаемости» шунта. В дополнение к внутренним грудным артериям при стенозах коронарных сосудов более 80 % и/или их окклюзиях отечественными экспертами рассматривается применение лучевой артерии в качестве аортокоронарных шунтов; реваскуляризация остальных ветвей проводится аутовенозными трансплантатами [2, 10-11].

Оба типа трансплантатов подвержены ранним и поздним осложнениям. В случае аутовенозного КШ, ранние осложнения возникают чаще в первый год после операции (10-20 %) и представлены венозной окклюзией, эмболией, инфекциями, аритмиями и остановкой сердца [12]. Отдаленные осложнения рассматриваются через 10–15 лет после операции и включают аневризматическое расширение трансплантата. При этом, описываются ранние случаи аневризматического разрыва кондуита, связанного, прежде всего, с инфекцией, эндокардитом или сепсисом, которые приводят к дегенерации венозного трансплантата. Однако, разрыв аневризмы трансплантата в раннем сроке может быть и не связан с инфекционным процессом. Harskamp R. E. с соавторами (2013) указывают, что основными факторами риска разрыва аневризмы являются женский пол, молодой возраст, гиперхолестеринемия и предшествующая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса [13].

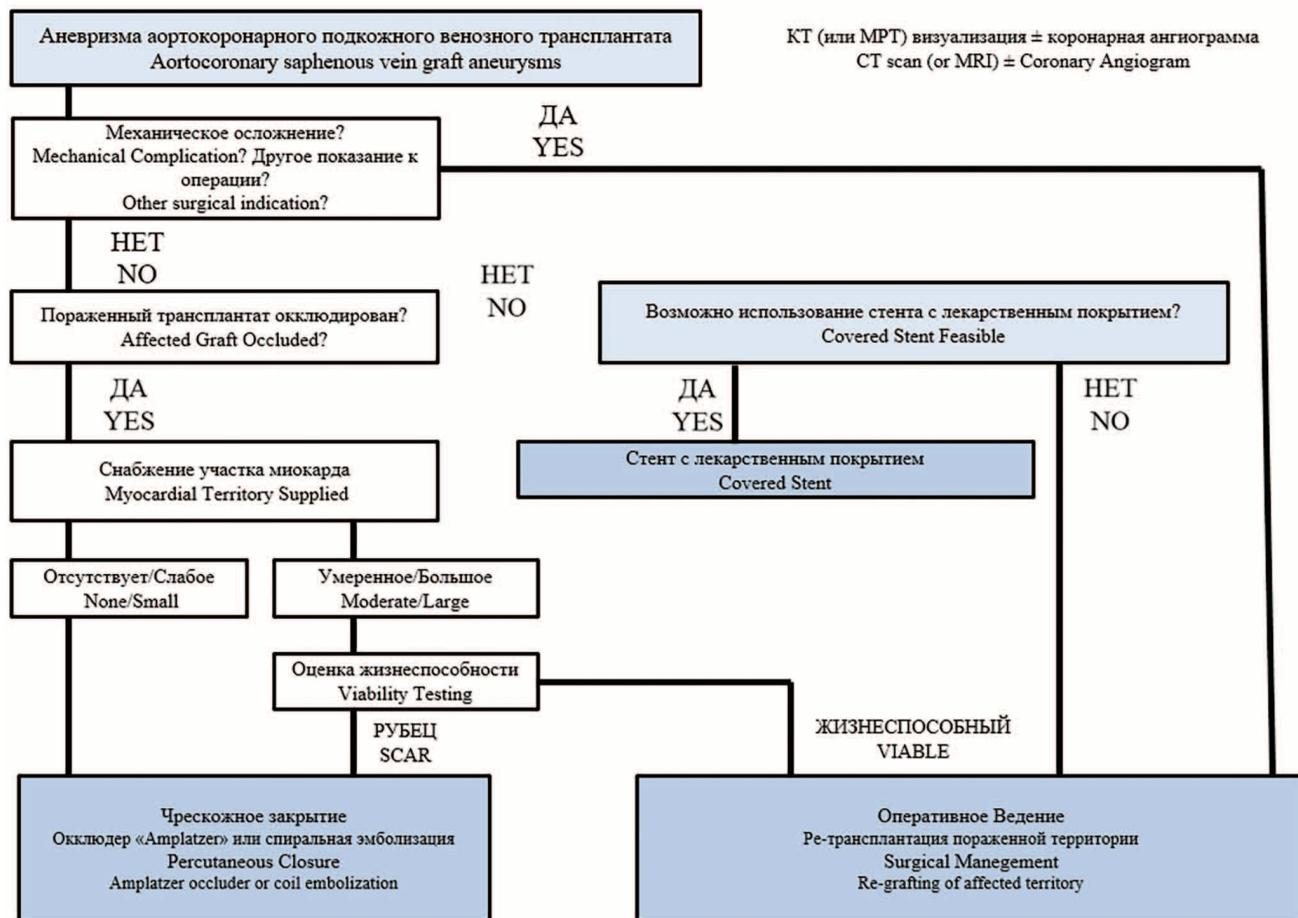
Аневризматическое расширение БПВ и псевдоаневризматическая дегенерация являются необычными, но потенциально фатальными осложнениями, редко описываемыми в научной литературе [5, 14]. При разрыве аневризмы в клинической картине как правило наблюдается кровотечение, гемоторакс и геморрагический шок [15]. Необходимо отметить, что боль в груди — самый частый симптом разрыва аневризмы. В представленном нами клиническом случае

именно синдром загрудинной боли стал причиной обращения пациента за медицинской помощью, однако волнообразный характер болей привел к отказу от дальнейшего вмешательства. Необходимо отметить, что по данным литературы, аневризмы протекают бессимптомно и стабильно более, чем в половине случаев и впервые выявляются при аутопсии [16]. Наиболее надежным методом диагностики расширения аутовенозного кондуита или разрыва аневризмы является МСКТ грудной аорты с контрастированием [17]. Рентгенография грудной клетки или эхокардиография могут быть первой линией диагностического поиска, учитывая, что чреспищеводная эхокардиография имеет чувствительность и специфичность 99 % и 98 % при выявлении патологии сердца [18]. Однако, проведение коронароангиографии и МСКТ-ангиографии необходимы для подтверждения диагноза. В нашем клиническом случае диагноз был установлен при помощи МСКТ грудной аорты.

При проведении аутопсии гистологическое исследование трансплантата выявляет наличие системного атеросклероза, инфаркт миокарда и полиморфно-ядерную инфильтрацию миокарда. При наличии аневризм кондуита в отдаленном периоде наблюдаются фибрин и кальцификаты, что указывает на длительный патологический процесс [19]. В нашем случае данные аутопсии пациента отсутствовали, но внезапный характер смерти позволяет предположить именно клинику диссекции аневризмы, что сопоставимо с данными литературы.

Mezzetti E. с соавт. в своем обзоре 2023 года описали все случаи, доступные в литературе, разрывов аутовенозных кондуитов [7]. Согласно проанализированным данным аневризматические и псевдоаневризматические поражения обычно чаще встречаются у мужчин, при этом у женщин чаще наблюдаются летальные исходы. У мужчин молодого возраста (до 45 лет) аневризматическое расширение встречается реже, чем в старшей возрастной группе. Обращает внимание, что у мужчин разрыв аневризматических расширений чаще происходит после 5 лет КШ, в то время как у женщин — в более ранние сроки. В представленном нами клиническом наблюдении аневризма была обнаружена у пациента через 23 года после проведенного КШ.

Стандарт в тактике лечения пациентов с выявленным аневризматическим расширением трансплантата не разработан. Принятие решения производится опытной кардиологической командой с учетом анатомических особенностей и коморбидности пациента [5]. При необходимости сопутствующей кардиохирургической коррекции (реваскуляризация или операция на клапанах), следует прибегнуть к хирургическому вмешательству (резекция аневризмы с последующим шунтированием при наличии технической возможности). В некоторых случаях возможно чрескожное лечение с использованием покрытого стента у пациентов с подходящей анатомией. Выбор между хирургическим и транскатетерным вмешательством следует делать с учетом хирургического риска, проходимости венозного трансплантата и жизнеспособность миокарда.



**Рисунок 2.** Алгоритм для исследования и ведения аортокоронарных аневризм трансплантата подкожной вены [5]

Сокращения: КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография

**Figure 2.** Algorithm for the investigation and management of aorto-coronary saphenous vein graft aneurysms [5]

Abbreviations: CT— indicates computed tomography; MRI — magnetic resonance imaging

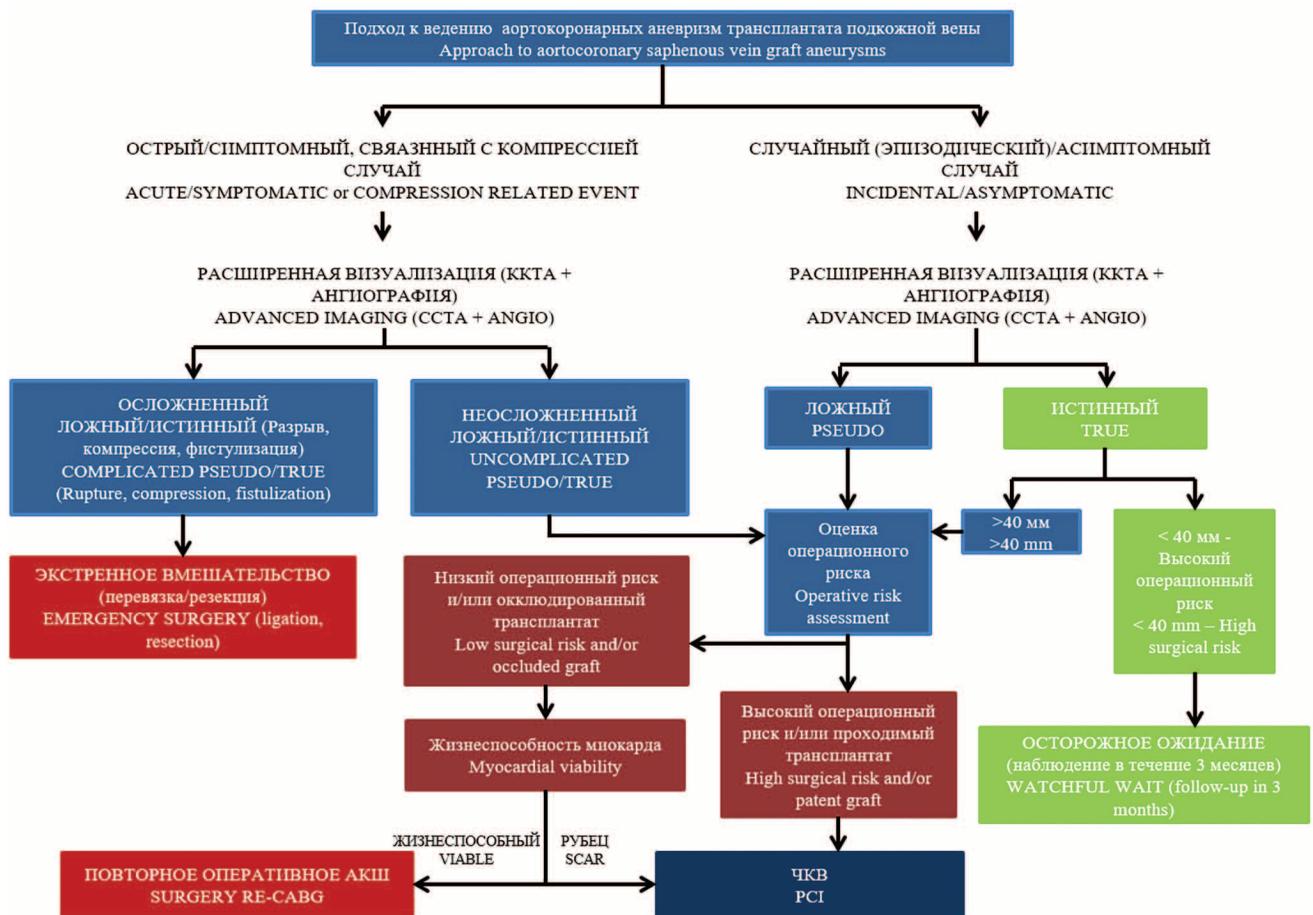
Алгоритм принятия решения разработан Ramirez F.D. et al. (2023) и основан в том числе на учете альтернативных показаний, таких как наличие свища, разрыва или сдавления прилегающих анатомических структур (рисунок 2) [5].

При бессимптомном течении возможно консервативное ведение при случайном обнаружении аневризмы небольших размеров (<40 мм). Однако, необходимо динамическое наблюдение, учитывая склонность аневризмы к росту и возможную диссекцию (рисунок 3) [20].

В целях сохранения преемственности терапии, разработана кардиореабилитация пациентов после КШ. Согласно Российским клиническим рекомендациям «Коронарное шунтирование больных ИБС. Реабилитация и вторичная профилактика», (2016) [21], кардиореабилитация включает в себя два этапа — ранний и поздний. Причем, поздний этап — подэтап амбулаторной кардиореабилитации — продолжается до конца первого года после КШ. Пациент посещает поликлинику в плановом порядке 1 раз в 3 месяца для контрольной проверки и коррекции врачебных рекомендаций, при этом ему проводится нагрузочное тестирование (ВЭМ-проба, ТредмилЭМ-проба, тест с 6-минутной ходьбой)

для разработки индивидуальной программы реабилитации Согласно клиническим рекомендациям «Ишемическая болезнь сердца» (2020) всем пациентам с ИБС при возобновлении стенокардии после реваскуляризации миокарда рекомендуется провести стресс-методы визуализации для подтверждения наличия ишемии миокарда (эхокардиография с физической нагрузкой, или эхокардиография с фармакологической нагрузкой, или сцинтиграфия миокарда с функциональными пробами, или позитронно-эмиссионная томография миокарда, или однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда перфузионная, с функциональными пробами). При этом, повсеместное проведение контрольной КАГ в ранние и поздние сроки после ЧКВ, в отсутствие рецидивирования клинической симптоматики не рекомендуется [10].

В методических рекомендациях «Диспансерное наблюдение больных стабильной ишемической болезнью сердца врачом-терапевтом в первичном звене здравоохранения» (2023) также указывается на длительный контроль с обязательным своевременным проведением лабораторного и инструментального исследования и направлением на визуализирующее исследование [22].



**Рисунок 3. Тактика при аневризмах трансплантата подкожной вены**

Сокращения: ККТА — коронарная компьютерная томография-ангиография; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; АКШ — аортокоронарное шунтирование

**Figure 3. Algorithm for Saphenous Vein Graft Aneurysms**

Abbreviations: CCTA — coronary computed tomography angiography; PCI — percutaneous coronary intervention, CABG — coronary artery bypass grafting

Учитывая, что развитие аневризм и псевдоаневризм после КШ может возникать как в ранние, так и поздние сроки, клиническая настороженность необходима на всем периоде диспансерного наблюдения с информированием пациента. Представленный нами клинический случай наглядно демонстрирует важность преемственности терапии и пациентоориентированного подхода: решение пациента об отказе от дальнейшего обследования и лечения из-за отсутствия симптоматики на амбулаторном этапе, вероятно было связано с низкой информированностью о возможных отдаленных фатальных осложнениях КШ. При своевременной госпитализации и командном подходе прогноз пациента возможно было бы улучшить.

## Заключение

Аневризматическое расширение аутовенозного кондукта после коронарного шунтирования является нечастым, но жизнеугрожающим осложнением КШ как в поздние, так и в ранние послеоперационные сроки. Настороженность клиницистов и обеспечение преемственности наблюдения за пациентами со своевременным направлением на визуализирующие исследования,

особенно при возникновении клинических симптомов, позволят улучшить прогноз и качество жизни пациентов после реваскуляризации.

### Вклад авторов:

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

**Энгиноев С.Т.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4344-2672>): разработка концепции и дизайна, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, одобрение окончательной версии статьи перед подачей для публикации.

**Попова И.В.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-4304-0066>): анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, одобрение окончательной версии статьи перед подачей для публикации.

**Чернов И.И.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9924-5125>): анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, одобрение окончательной версии статьи перед подачей для публикации.

**Ефремова Е.В.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7579-4824>): обзор публикаций по теме статьи, научная консультация, одобрение окончательной версии статьи перед подачей для публикации.

**Колесников В.Н.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-0637-1427>): анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, одобрение окончательной версии статьи перед подачей 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

**Enginiev S. T.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4344-2672>): development of the concept and design, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, approval of the final version of the article before submission for publication.

**Popova I. V.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-4304-0066>): data analysis and interpretation, writing the text of the article, approval of the final version of the article before submission for publication.

**Chernov I. I.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9924-5125>): data analysis and interpretation, writing the text of the article, approval of the final version of the article before submission for publication.

**Efremova E. V.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7579-4824>): review of publications on the topic of the article, scientific consultation, approval of the final version of the article before submission for publication.

**Kolesnikov V. N.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-0637-1427>): data analysis and interpretation, writing the text of the article, approval of the final version of the article before submission for publication.

**Список литературы/References:**

- Neumann F. J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019; 40: 87–165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394.
- Gaudino M., Bakaev F. G., Sandner S., et al. Expert systematic review on the choice of conduits for coronary artery bypass grafting: endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and The Society of Thoracic Surgeons (STS). *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2023; 166: 1099–114. doi: 10.1016/j.jtcvs.2023.06.017.
- Neitzel G. F., Barboriak J. J., Pintar K., et al. Qureshi I. Atherosclerosis in aortocoronary bypass grafts. Morphologic study and risk factor analysis 6 to 12 years after surgery. *Arteriosclerosis.* 1986; 6: 594–600. doi: 10.1161/01.atv.6.6.594.
- Banzic I., Davidovic L., Radmili O., et al. False aneurysms. In: *Aneurysm.* Murai Y, editor. IntechOpen. 2012:405–26. doi: 10.5772/48656
- Ramirez F. D., Hibbert B., Simard T., et al. Natural history and management of aortocoronary saphenous vein graft aneurysms: a systematic review of published cases. *Circulation.* 2012; 126: 2248–56. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.101592.
- Kalimi R., Palazzo R. S., Graver L. M. Giant aneurysm of saphenous vein graft to coronary artery compressing the right atrium. *Ann Thorac Surg.* 1999; 68: 1433–7. doi: 10.1016/s0003-4975(99)00848-6.
- Mezzetti E., Maiese A., Spina F., et al. Early Saphenous Vein Graft Aneurysm Rupture: A Not So-Late Complication. Case Report and Comprehensive Literature Review. *Biomedicines.* 2023;11(1):220. doi: 10.3390/biomedicines11010220.
- Xenogiannis I, Zenati M., Bhatt D. L., et al. Saphenous Vein Graft Failure: From Pathophysiology to Prevention and Treatment Strategies. *Circulation.* 2021; 144: 728–45. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052163
- Bowdish M. E., D'Agostino R. S., Thourani V. H., et al. The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database: 2020 Update on Outcomes and Research. *Ann Thorac Surg.* 2020; 109: 1646–55. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.03.003.
- Российское кардиологическое общество. Клинические рекомендации. Стабильная ишемическая болезнь сердца. 2020. 114 с. Russian Society of Cardiology. Clinical guidelines Stable coronary heart disease. 2020. 114 p. [In Russian]
- Gaudino M., Angelini G. D., Antoniadis C., et al. Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting: 30 Years of Debate. *J Am Heart Assoc.* 2018; 21; 7(16): e009934. doi: 10.1161/JAHA.118.009934.
- McNeil M., Buth K., Brydie A., et al. The impact of diffuseness of coronary artery disease on the outcomes of patients undergoing primary and reoperative coronary artery bypass grafting. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery.* 2007; 31(5):827-33. doi: 10.1016/j.ejcts.2006.12.033.
- Harskamp R. E., Lopes R. D., Baisden C. E., et al. Saphenous vein graft failure after coronary artery bypass surgery: pathophysiology, management, and future directions. *Ann Surg.* 2013; 257: 824–33. doi: 10.1097/SLA.0b013e318288c38d.
- Nathaniel C., Missri J. C. Coronary artery bypass graft pseudoaneurysm communicating with the right atrium: a case report and review. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1996;38(1):80–2. doi: 10.1002/(SICI)1097-0304(199605)38:1<80:AID-CCD18>3.0.CO;2-W
- Smer A., Alla V., Chandraprasam S., et al. Saphenous venous graft pseudoaneurysm: A review of the literature. *J. Card. Surg.* 2015; 30(1):70-3. doi: 10.1111/jocs.12469.
- Sabik J. F.; Lytle B. W.; Blackstone E. H., et al. Comparison of saphenous vein and internal thoracic artery graft patency by coronary system. *Ann. Thorac. Surg.* 2005; 79(2):544-51. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.07.047.
- Weman S. M., Salminen U. S., Penttilä A., et al. Post-mortem cast angiography in the diagnostics of graft complications in patients with fatal outcome following coronary artery bypass grafting (CABG). *Int J Legal Med.* 1999; 112: 107–14. doi: 10.1007/s004140050211.
- Reynolds H. R., Jagen M. A., Tunick, P.A., et al. Sensitivity of transthoracic versus transesophageal echocardiography for the detection of native valve vegetations in the modern era. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2003; 16(1):67-70. doi: 10.1067/mje.2003.43.
- Távora F. R., Jeudy J., Burke A. P. Multiple aneurysms of aortocoronary saphenous vein grafts with fatal rupture. *Arq. Bras. Cardiol.* 2007; 88(5): e107-10. doi: 10.1590/s0066-782x2007000500022.
- Vinciguerra M., Spadaccio C., Tennyson C., et al. Management of Patients With Aortocoronary Saphenous Vein Graft Aneurysms *J Am Coll Cardiol.* 2021; 77(17): 2236–2253. doi: 10.1016/j.jacc.2021.03.009.
- Бокерия Л. А., Аронов Д. М. и др. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. *КардиоСоматика.* 2016; 7 (3–4):5–71  
Bokeriya L. A., Aronov D. M. et al. Russian clinical guidelines. Coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease: rehabilitation and secondary prevention. *Cardiosomatics.* 2016; 7 (3–4): 5–71. [In Russian]
- Драпкина О. М., Дроздова Л. Ю., Ипатов П. В. и др. Диспансерное наблюдение больных стабильной ишемической болезнью сердца врачом-терапевтом в первичном звене здравоохранения. М.: ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, 2023 г., 53 с. ISBN 978-5-6049087-1-6  
Drapkina O. M., Drozdova L. Yu., Ipatov P. V. and others. Dispensary observation of patients with stable coronary heart disease by a general practitioner in primary care. М.: Federal State Budgetary Institution "NMITs TPM" of the Ministry of Health of Russia, 2023, 53 p. ISBN 978-5-6049087-1-6. [In Russian]



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-3-235-240

УДК 616-002.957-056.43-06:[616.132.2-036.11:616.127-005.8]

EDN: XLXHGL

**Е.Д. Реснянская\*, Д.С. Евдокимов, В.С. Феоктистова**ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»  
Минздрава России, кафедра факультетской терапии, Санкт-Петербург, Россия

## СИНДРОМ КОУНИСА: ИНФАРКТ МИОКАРДА ПОСЛЕ УКУСОВ ОС

**E.D. Resnyanskaya\*, D.S. Evdokimov, V.S. Feoktistova**North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,  
Department of Faculty Therapy, St. Petersburg, Russia

## Kounis Syndrome: Myocardial Infarction After Wasp Bites

### Резюме

В представленном клиническом случае описывается довольно редко встречающийся синдром Коуниса (СК) II типа, возникший у мужчины 69 лет с факторами риска ишемической болезни сердца (ИБС) после укусов ос и сопровождающийся развитием острого инфаркта миокарда (ОИМ) вследствие тромбоза коронарной артерии (КА). Диагноз ОИМ был подтвержден на основании лабораторно-инструментальных данных: повышения уровня тропонина (>10000 пг/мл), изменений на электрокардиограмме (ЭКГ) (элевация сегмента ST в отведениях II, III, aVF), выявленных нарушений сократимости левого желудочка (ЛЖ) по данным эхокардиографии (зона акинезии базального нижнего сегмента ЛЖ, гипокинезия срединных нижнего и переднебокового сегментов ЛЖ, апикального бокового сегмента ЛЖ), результатов коронароангиографии (острая окклюзия с признаками пристеночного тромбоза в правой коронарной артерии). Причиной тромбоза КА могла послужить как выраженная иммуно-воспалительная реакция, так и введение адреналина для купирования анафилактической реакции. У СК в настоящее время нет четких критериев для верификации заболевания, диагноз подтверждается на основании комплексной оценки пациента с острым коронарным синдромом (ОКС) и наличием выраженной аллергической/анафилактической реакции. Дополнительно для подтверждения СК предлагается оценивать уровень гистамина и триптазы в крови, однако данные биомаркеры довольно быстро метаболизируются, и в большинстве случаев выявить их повышенный уровень не удается.

Представленный клинический случай в очередной раз подчеркивает важность информирования клиницистов о риске развития ОКС на фоне выраженной аллергической реакции, а также необходимость дальнейшего изучения СК с целью разработки тактики лечения и профилактики для данной группы пациентов.

**Ключевые слова:** аллергическая реакция, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, синдром Коуниса

### 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 18.03.2024 г.

Принята к публикации 27.05.2024 г.

**Для цитирования:** Реснянская Е.Д., Евдокимов Д.С., Феоктистова В.С. СИНДРОМ КОУНИСА: ИНФАРКТ МИОКАРДА ПОСЛЕ УКУСОВ ОС. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(3): 235-240. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-3-235-240. EDN: XLXHGL

### Abstract

The presented clinical case describes a rather rare type II Kounis syndrome (SC) that occurred in a 69-year-old man with risk factors for coronary heart disease (CHD) after wasp bites and was accompanied by the development of acute myocardial infarction (MI) due to coronary artery thrombosis (CA). The diagnosis of MI was confirmed on the basis of laboratory and instrumental data: an increase in troponin levels (>10000 pg/ml), changes in the electrocardiogram (ECG) (elevation of the ST segment in II, III leads, aVF), revealed violations of the contractility of the left ventricle (LV) according to echocardiography (zone of akinesia of the basal lower segment LV, hypokinesia of the median inferior and anterolateral segments of the LV, the apical-lateral segment of the LV), the results of coronary angiography (acute occlusion with signs of parietal thrombosis in the right coronary artery).

\*Контакты: Екатерина Денисовна Реснянская, e-mail: katerina.resn\_7@mail.ru

\*Contacts: Ekaterina D. Resnyanskaya, e-mail: katerina.resn\_7@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7889-3679>

The cause of CA thrombosis could be either a pronounced immuno-inflammatory reaction or the administration of adrenaline to stop anaphylactic reaction. Currently, there are no clear criteria for the verification of SC, the diagnosis is confirmed on the basis of a comprehensive examination of a patient with acute coronary syndrome (ACS) and the presence of a pronounced allergic/anaphylactic reaction. Additionally, to confirm the SC, it is proposed to assess the level of histamine and tryptase in the blood, however, these markers are metabolized quite quickly and, in most cases, it is not possible to identify their elevated levels.

This case once again underlines the importance of informing doctors about the risk of developing ACS against the background of a pronounced allergic reaction, as well as the need for further study of SC in order to develop tactics for the treatment and prevention of this group of patients.

**Key words:** allergic reaction, acute coronary syndrome, myocardial infarction, Kounis syndrome

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

### Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 18.03.2024

Accepted for publication on 27.05.2024

**For citation:** Resnyanskaya E.D., Evdokimov D.S., Feoktistova V.S. Kounis Syndrome: Myocardial Infarction After Wasp Bites. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(3): 235-240. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-3-235-240. EDN: XLXNGL

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АСК — ацетилсалициловая кислота, ББ — бета-блокатор, ГКС — глюкокортикостероиды, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, КА — коронарная артерия, КАГ — коронарография, ЛЖ — левый желудочек, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОКС — острый коронарный синдром, ОА — огибающая артерия, ПКА — правая коронарная артерия, ПГД — простагландин, СД — сахарный диабет, СК — синдром Коуниса, ЦОГ — циклооксигеназа, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма

## Введение

Синдром Коуниса (СК) — это неотложное состояние, включающее в себя выраженную аллергическую реакцию и острый коронарный синдром, патогенетической основой которого является иммунно-опосредованная реакция активации и дегрануляции тучных клеток [1].

Встречаемость СК составляет около 0,02% от всех госпитализаций в отделения неотложной помощи и 3,4% от всех госпитализированных пациентов с аллергией, что позволяет считать заболевание редким [1]. В структуре синдрома выделяют три типа: I тип (72,6%) — возникает вследствие вазоспазма у пациентов без ишемической болезни сердца (ИБС); II тип (22,3%) — характерен для пациентов, имеющих ИБС в анамнезе, при этом высвобождение воспалительных медиаторов вызывает не только спазм коронарных артерий, но и эрозию или разрыв атеросклеротической бляшки; III тип (5,1%) — включает пациентов с тромбозом стента коронарной артерии [2].

К главным триггерам СК относят прием антибиотиков (27,4%) и укусы насекомых (23,4%) [2]. В данной публикации описывается клинический случай развития СК у пациента после укусов ос.

## Описание клинического случая

*Информированное согласие на публикацию клинического случая, подписанное пациентом, получено.*

Пациент А., 69 лет, 22.06.2023 г. госпитализирован в экстренном порядке с аллергической реакцией по типу анафилактического шока и впервые выявленным пароксизмом фибрилляции предсердий (ФП) в городской стационар г. Санкт-Петербурга.

В анамнезе артериальная гипертензия (АГ) в течение 5 лет, максимальное повышение артериального

давления (АД) до 160/100 мм рт. ст., привычное АД — 120/85 мм рт. ст. Регулярную антигипертензивную терапию не получал, при повышении АД принимал половину таблетки комбинированного препарата (амлодипин 10 мг + индапамид 2,5 мг + периндоприл 8 мг). Более трех лет пациента беспокоила одышка при подъеме по лестнице на 4-й этаж. Других жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы (нарушений ритма, болей ангинозного характера и т.д.) не отмечает, наличие сахарного диабета (СД), перенесенного ИМ и острого нарушения мозгового кровообращения отрицает. Наследственность у пациента отягощена со стороны матери по АГ, ИМ, острому нарушению мозгового кровообращения (ОНМК). С 22 лет пациент курит по 20 сигарет в день. Сопутствующие заболевания: хронический геморрой, с частыми обострениями; хронический гастродуоденит. В течение жизни травм и оперативных вмешательств не было. Аллергологический анамнез: ранее реакция на укусы ос сопровождалась возникновением отека в месте укуса и одышки, купировалось самостоятельным приемом антигистаминных препаратов. Пищевую и лекарственную аллергию отрицает.

Ухудшение состояния 22.06.2023г. в 13:00 после того, как при работе в гараже пациента дважды укусили осы в руку и шею. Через несколько минут после укусов появилось ощущение нехватки воздуха, страх смерти, резкая слабость. Пациент обратился за помощью к товарищу, который транспортировал его до пункта охраны, где пациент потерял сознание. Через 35 минут прибыла бригада скорой медицинской помощи. На догоспитальном этапе пациенту были введены: эпинефрин внутримышечно 0,5 мг, преднизолон 90 мг внутривенно струйно, хлоропирамин 20 мг внутривенно. На электрокардиограмме (ЭКГ) зарегистрирован пароксизм фибрилляции предсердий (ФП) с частотой сокращения желудочков 110 ударов в минуту, очаговых

изменений процессов реполяризации желудочков обнаружено не было. Развитие анафилактического шока, синкопального состояния и возникновение впервые выявленного пароксизма ФП послужило поводом к экстренной госпитализации пациента в городской стационар г. Санкт-Петербурга (рис. 1).

На момент поступления в приемный покой пациент находился в ясном сознании и предъявлял жалобы на общую слабость, ощущение нехватки воздуха, аритмичное сердцебиение. Ангинозные боли при поступлении отрицал. Объективно состояние расценивалось как средней тяжести. Кожный покров бледный, акроцианоз, отеков и высыпаний нет, локальная гиперемия и отек в местах укусов (правая рука, шея). Видимые слизистые без особенностей. АД 100/55 мм рт.ст. на обеих руках. Пульс — 98 уд/мин, аритмичный. Частота дыхательных движения — 20/мин. При аускультации тоны сердца глухие, шумов нет. В верхних и средних отделах легких дыхание жесткое, в нижних отделах дыхание было ослаблено и выслушивались крепитирующие хрипы. Живот при пальпации мягкий, безболезненный.

При регистрации ЭКГ в приемном покое — спонтанное восстановление синусового ритма, нарушений процессов реполяризации миокарда нет. Тропонин Т при поступлении в стационар — 24,73 пг/мл (N <50 пг/мл). В клиническом анализе крови обращала на себя внимание нормохромная анемия легкой степени (гемоглобин 120 г/л), в биохимическом анализе крови — низкий уровень общего белка (53 г/л), повышение креатинина (129 мкмоль/л), повышение глюкозы (9,07 ммоль/л).

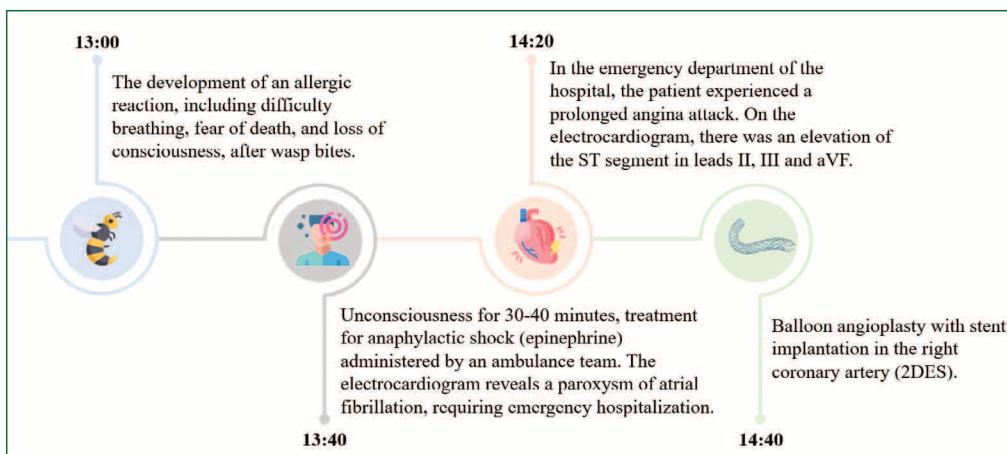
Повышение креатинина до 115-130 мкмоль/л при диспансеризации и самостоятельной сдаче анализов регистрируется более 1,5 лет, что позволило верифицировать хроническую болезнь почек. Липидограмма: общий холестерин — 6,31 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности — 4,53 ммоль/л, триглицериды — 0,89 ммоль/л. Нарушений электролитов крови выявлено не было. Общий анализ мочи — глюкозурия 14 ммоль/л (N <1,7 ммоль/л), белок 1 г/л (N <0,1 г/л). Коагулограмма в пределах референсных значений. На рентгенографии органов грудной клетки от 22.06.23г.: свежих очаговых и инфильтративных изменений в легких не обнаружено, выявлен умеренный легочно-венозный застой. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости и почек от 22.06.23: диффузные изменения печени и поджелудочной железы; киста правой почки до 2 см.

Через 30 минут после поступления в стационар у пациента внезапно появилась острая, давяще-сжимающая боль высокой интенсивности за грудиной с иррадиацией в межлопаточную область, сопровождающаяся удушьем, обильным потоотделением и резкой слабостью. При регистрации ЭКГ: ритм синусовый, элевация сегмента ST в отведениях II, III, aVF (рис 2.). В связи с чем пациент в экстренном порядке был направлен в отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения для выполнения коронарографии (КАГ). Перед вмешательством пациент получил per os 600 мг клопидогрела, 300 мг ацетилсалициловой кислоты (АСК) и 5000 ЕД гепарина внутривенно.



**Рисунок 1.**  
Временная шкала течения заболевания

**Примечание:** СМП — скорая медицинская помощь, ЭКГ — электрокардиограмма, ФП — фибрилляция предсердий, ПКА — правая коронарная артерия, ЗБВ — заднебоковая ветвь



**Figure 1.** Timeline of disease progression

**Note:** EMS — emergency medical care, ECG — electrocardiogram, AF — atrial fibrillation, RCA — right coronary artery, PCA — posterolateral branch

По данным КАГ от 22.06.23г. (рис. 3): стеноз средней трети передней межжелудочковой артерии до 50 %, дистальнее — мышечный мостик, стенозирующий просвет в систолу; первая диагональная ветвь стенозирована в проксимальной трети до 85 %, вторая диагональная ветвь стенозирована в проксимальной трети до 85 %; огибающая артерия (ОА) — субокклюзия; правая коронарная артерия стенозирована в средней трети до 70 %, в дистальной трети острая окклюзия с признаками пристеночного тромбоза. Одномоментно выполнена баллонная ангиопластика со стентированием правой коронарной артерии (ПКА) и ее задней боковой ветви (2 DES). Реваскуляризация прошла без осложнений. Рекомендовано стентирование ОА в плановом порядке.

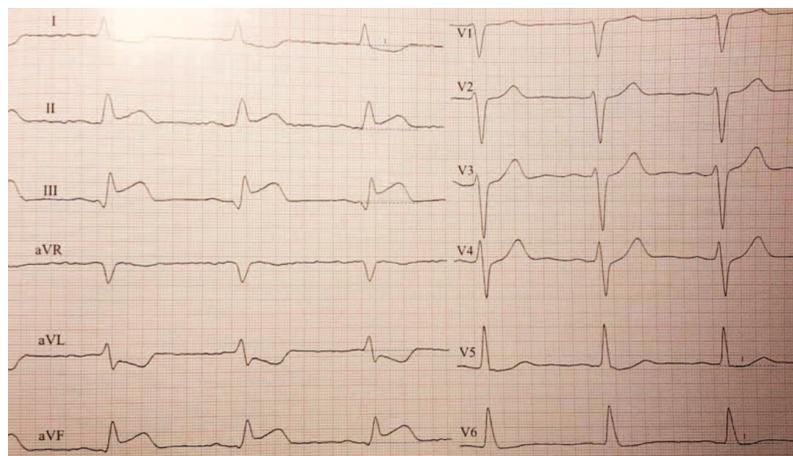
После оперативного вмешательства пациент в стабильном состоянии был переведен в отделение реанимации для дальнейшего наблюдения.

По данным эхокардиографии на 2-е сутки госпитализации: конечный диастолический объем ЛЖ 120 мл, конечный систолический объем 60 мл, толщина межжелудочковой перегородки 12 мм, фракция выброса (по Симпсону) 50 %, объем левого предсердия 60 мл, зона акинезии базального нижнего сегмента левого ЛЖ, гипокинезия срединных нижнего и переднебокового сегментов ЛЖ, апикального бокового сегмента ЛЖ; аорта умеренно расширена в восходящем отделе (до 41мм);

клапанный аппарат без гемодинамически значимых изменений; расчетное давление в легочной артерии в пределах нормы; перикард без особенностей. Тропонин Т в динамике —  $>10000$  пг/мл. В клиническом анализе крови сохранялся сниженный уровень гемоглобина в диапазоне от 105 до 115 г/л; уровень лейкоцитов был повышен на 3-и сутки госпитализации до  $16,15 \times 10^9$ /л с постепенным снижением к 5-ым суткам госпитализации до  $6,9 \times 10^9$ /л, в остальном без особенностей. В биохимическом анализе крови в динамике наблюдалась стойкая гипергликемия с максимальным повышением до 15,4 ммоль/л на 2-е сутки госпитализации, в связи с чем пациент был консультирован эндокринологом.

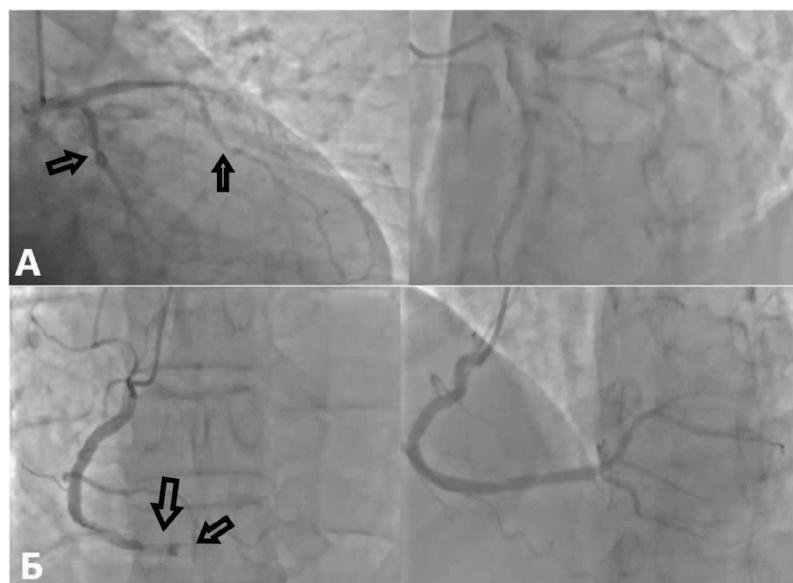
Консультация эндокринолога от 23.06.2023г.: сахарный диабет 2 типа впервые выявленный, рекомендована инсулинотерапия по уровню гликемии.

К концу вторых суток госпитализации пациент в стабильном состоянии был переведен в отделение кардиологии для дальнейшего обследования и лечения. На фоне проводимого лечения (дезагреганты, антикоагулянты, б-блокаторы (ББ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), статины, ингибитор протонной помпы, диуретики) состояние улучшилось, гемодинамика стабильная, явления сердечной и дыхательной недостаточности компенсированы, ангинозные боли не рецидивировали.



**Рисунок 2.** Электрокардиограмма, снятая в приемном покое — ритм синусовый с ЧСС 75 ударов в минуту, электрическая ось сердца нормальная, элевация сегмента ST в отведениях II, III, aVF

**Figure 2.** Electrocardiogram taken in the emergency room — sinus rhythm with a heart rate of 75 beats per minute, normal electrical axis of the heart, ST segment elevation in leads II, III, aVF



**Рисунок 3.** Результаты чрескожного коронарного вмешательства: А — левая коронарная артерия в двух проекциях (левая стрелка указывает на субокклюзию в ОА, а правая стрелка указывает на стеноз в ПМЖА), Б — правая коронарная артерия до и после стентирования (стрелки указывают на стеноз и окклюзию просвета артерии)

**Figure 3.** Results of percutaneous coronary intervention: A — left coronary artery in two projections (the left arrow indicates subocclusion in the OА, and the right arrow indicates stenosis in the LAD), B — the right coronary artery before and after stenting (arrows indicate stenosis and occlusion of the artery lumen)

## Диагноз

**Основной:** Ишемическая болезнь сердца. Острый трансмуральный инфаркт миокарда нижней стенки ЛЖ от 22.06.2023г. Баллонная ангиопластика со стентированием ПКА и заднебоковой ветви ПКА (2DES) от 22.06.2023г.

Гипертоническая болезнь III стадии. Неконтролируемая АГ. Гипертрофия ЛЖ. Гиперлипидемия. Сахарный диабет 2-го типа, целевой уровень гликированного гемоглобина  $\leq 7,5\%$ . Хроническая болезнь почек С3а (рСКФ (CKD EPI 2021) — 52 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>). А1? Риск 4 (очень высокий). Целевое АД <130/80 мм рт.ст.

**Осложнения:** острая сердечная недостаточность Killip II  $\rightarrow$  хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (50%) IIa стадии, 2 ФК.

Впервые выявленный пароксизм фибрилляции предсердий от 22.06.2023г., спонтанное восстановление синусового ритма от 22.06.2023г. EHRA I, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 3 балла, HAS-BLED 2 балла.

**Сопутствующий:** Аллергическая реакция по типу анафилактического шока на укусы осы, купирована 22.06.2023г.

Анемия легкой степени, нормохромная, нормоцитарная.

Хронический геморрой, умеренное обострение.

Хронический гастродуоденит, вне обострения.

При выписке из стационара на амбулаторном этапе рекомендован прием ривароксабана 15 мг/сут; клопидогреля 75 мг/сут; аторвастатина 40 мг/сут; бисопролола 5 мг/сут; периндоприла 6 мг/сут; индапамида 1,5 мг/сут; омега-3 20 мг/сут. Рекомендована повторная консультация эндокринолога на амбулаторном этапе для подбора терапии.

В дальнейшем, при амбулаторных визитах к кардиологу через 6 и 12 месяцев, у пациента сохранялись жалобы на одышку при подъеме на третий этаж, других жалоб со стороны органов и систем выявлено не было. Принимая во внимание аллергологический анамнез пациента было рекомендовано обратиться к аллергологу в плановом порядке, однако пациент выразил отказ.

## Обсуждение

Патогенез СК до конца не выяснен. Считается, что возникновение СК связано с высвобождаемыми в процессе аллергической реакции медиаторами воспаления (гистамин, фактор активации тромбоцитов, продукты метаболизма арахидоновой кислоты, нейтральная протеаза), а также различными цитокинами и хемокинами [3].

Специальные диагностические тесты для верификации СК отсутствуют [4]. Помимо клинических особенностей, данных ЭКГ и значений биомаркеров повреждения миокарда следует учитывать такие показатели, как уровень гистамина, триптазы и IgE. Однако сложность дополнительных диагностических тестов состоит в том, что уровень гистамина, из-за его короткого периода полураспада, целесообразно определять только в течение 10 минут от момента появления симптомов

анафилаксии, в то время как триптаза повышается через 30 мин после манифестации аллергической реакции и снижается уже через 120 минут [5].

В данном случае предшествующая острому ИМ системная анафилактическая реакция у пациента с факторами риска ИБС (отягощенная наследственность, мужской пол, возраст, АГ, курение, сахарный диабет и дислипидемия) позволяет предположить у него синдром Коуниса II типа [1]. Дискутабельным остается вопрос о причине разрыва атеросклеротической бляшки и тромбоза коронарной артерии (КА): являлось ли это событие прямым следствием вазоспазма и/или выброса медиаторов воспаления на фоне аллергической реакции или же вызвано экзогенным введением адреналина, который по данным литературы может выступать самостоятельным триггером для развития ИМ [6].

В настоящее время отсутствуют рекомендации по лечению СК, и все доступные данные основываются на публикациях клинических случаев. Вместе с тем, ведение пациентов с СК является сложной задачей, так как требует одновременного назначения препаратов, для купирования аллергической реакции и средств, направленных на предотвращение формирования или уменьшения зоны ишемии миокарда [7].

В частности адреномиметики, используемые для купирования анафилактического шока могут оказывать негативное действие на течение ОКС. Так, адреналин, играющий центральную роль в лечении аллергической реакции, может способствовать спазму КА и увеличить зону ишемии миокарда [8]. Однако сообщений о летальных исходах пациентов с СК после внутримышечного введения адреналина нет [9].

Согласно данным литературы, применение блокаторов H<sub>1</sub>-рецепторов, таких как димедрол и хлорфенирамин, не наносит вреда при СК, однако при слишком быстром введении могут привести к гипотензии и снижению тканевой перфузии [9].

В отношении глюкокортикостероидов (ГКС) мнения экспертов также неоднозначны. Так, выраженное противовоспалительное действие ГКС способно повысить риск развития аневризмы сердца при ИМ и стать причиной нарушений ритма [10], однако Clemen B. с соавт. (2021) считает, что применение ГКС у пациентов СК безопасно, эффективно и полезно для предотвращения повторной анафилаксии [9].

После стабилизации состояния и купирования аллергической реакции при СК, дальнейшая тактика ведения пациента должна быть сосредоточена на лечении ОКС в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, однако и тут есть ряд спорных вопросов [9]. Морфин, часто используемый при ОКС для обезболивания и предупреждения отека легких, вызывает дегрануляцию тучных клеток, что может усугубить анафилаксию и вазоспазм [9]. В связи с чем, если необходимо обезболить пациента, предлагается предпочтительно отдавать фентанилу [11].

При СК, по возможности, также следует избегать назначения бета-блокаторов (ББ) и АСК. Считается, что ББ могут привести к неконтролируемой альфа-адренергической активности и усилению спазма КА [12].

Механизм действия АСК основан на ингибировании активности ферментов циклооксигеназ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), участвующих в синтезе простагландинов, тромбксана и простагландинов (ПГД), в частности ПГД<sub>2</sub>. Поскольку ПГД вызывает коронарную вазоконстрикцию, их снижение при применении АСК, оказывает положительное влияние на течение ОКС. Однако нарушение синтеза ПГД<sub>2</sub> способствует повышению продукции неингибированной липоксигеназой лейкотриена, что может поддерживать аллергическую реакцию [9].

Gopinath B. со соавт. в своем обзоре 2022г. предлагают тактику лечения пациента с СК II типа [13]. В основе ведения пациента с СК II типа должен быть протокол лечения ОКС с совместным применением ГКС и антигистаминных препаратов. При необходимости возможно назначение вазодилаторов (нитраты, блокаторы медленных кальциевых каналов). У пациентов с СК II типа, которые ранее получали ББ, адреналин может быть неэффективен и одновременно с этим, вследствие непредсказуемого и неконтролируемого α-адренергического эффекта, вызвать или усилить коронарный вазоспазм. В связи с чем, у пациентов, принимавших ББ до возникновения СК II типа или получивших их во время лечения ОКС, предлагается применять для купирования анафилактической реакции внутривенно глюкагон (1-5 мг в течение 5 мин с последующей инфузией 5-15 мкг/мин) [14]. Кроме того, если пациент с СК II типа не отвечает на адреналин, ему может быть назначен мощный альфа-агонист — метоксамин [14].

В представленном клиническом случае у пациента не было установленного диагноза ИБС, в связи с этим предсказать развитие СК II типа было крайне сложно, следовательно, тактика лечения пациента не могла соответствовать предложенному Gopinath B. с соавт. (2022) алгоритму. Вероятно, для более четкой тактики ведения таких пациентов требуется разработка прогностических шкал риска развития СК, однако для достижения этой цели необходимо накопить больше клинических данных [15].

## Заключение

Синдром Коуниса остается нерешенной проблемой кардиологии, требующей междисциплинарного подхода. В настоящее время остается ряд вопросов по алгоритму диагностики данного заболевания, тактики лечения в остром периоде, а также методах первичной и вторичной профилактики, особенно у лиц, подверженных частым аллергическим реакциям и имеющих факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.

### Вклад авторов:

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

**Реснянская Е.Д.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7889-3679>): сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи  
**Евдокимов Д.С.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3107-1691>): сбор данных, написание текста статьи, работа с литературными источниками

**Феоктистова В.С.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4161-3535>): анализ источников литературы, редактирование текста статьи, утверждение финального варианта рукописи

### Author Contribution:

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

**Resnyanskaya E.D.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7889-3679>): data collection, analysis and interpretation, writing the text of the article. The author is responsible for the correspondence  
**Evdokimov D.S.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3107-1691>): data collection, writing the text of the article, working with literary sources  
**Feoktistova V.S.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4161-35>): analysis of literary sources, editing of the text of the article, approval of the final version of the manuscript

### Список литературы/References:

- Kounis NG. Kounis syndrome: an update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapeutic management. *Clin Chem Lab Med.* 2016; 54(10): 1545-1559. doi: 10.1515/cclm-2016-0010
- Dimos A, Xanthopoulos A, Bismpos D, et al. Delayed Acute Coronary Syndrome Caused by Multiple Bee Stings: A Rare Case of Kounis Syndrome. *Cureus.* 2021; 13(3): e14120. doi: 10.7759/cureus.14120
- Kounis NG. Coronary hypersensitivity disorder: the Kounis syndrome. *Clin Ther.* 2013; 35(5): 563-571. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.02.022
- La Cognata O, Trimarchi G, Lo Savio A, et al. Kounis syndrome in a patient with multivessel coronary artery disease and DRESS. *Clin Case Rep.* 2023; 11(3): e7121. doi: 10.1002/ccr3.7121
- Cesarz T, Ganti L. Kounis syndrome: ST elevations in the setting of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Glob.* 2023; 2(4): 100152. doi: 10.1016/j.jacig.2023.100152
- Kounis NG, Koniari I, Tsigkas G, et al. Angina following anaphylaxis: Kounis syndrome or adrenaline effect? *Malays Fam Physician.* 2020; 15(3): 97-98.
- Tripathi S, Kulikowska A, Patel PM, et al. Acute Myocardial Ischemia Following Bee Sting in an Adolescent Male: A Case Report. *Am J Case Rep.* 2020; 21: e922120. doi: 10.12659/AJCR.922120
- Calogiuri G, Savage MP, Congedo M, et al. Is Adrenaline Always the First Choice Therapy of Anaphylaxis? An Allergist-cardiologist Interdisciplinary Point of View. *Curr Pharm Des.* 2023; 29(32): 2545-2551. doi: 10.2174/0113816128257514231019165809
- Clemen B, Nwosu I, Chukwuka N, et al. Recognizing Kounis Syndrome: A Report of Type 2 Kounis Syndrome and a Brief Review of Management. *Cureus.* 2021; 13(11): e19712. doi: 10.7759/cureus.19712
- Fassio F, Losappio L, Antolin-Amerigo D, et al. Kounis syndrome: A concise review with focus on management. *Eur J Intern Med.* 2016; 30: 7-10. doi: 10.1016/j.ejim.2015.12.004
- Kounis NG, Koniari I, Velissaris D, et al. Kounis Syndrome — not a Single-organ Arterial Disorder but a Multisystem and Multidisciplinary Disease. *Balkan Med J.* 2019; 36(4): 212-221. doi: 10.4274/balkanmedj.galenos.2019.2019.5.62
- Khan K, Szalai G, Anjum H, et al. Bee Attack or Heart Attack: Kounis Syndrome. *Cureus.* 2021; 13(4): e14740. doi: 10.7759/cureus.14740
- Gopinath B, Kumar G, Nayaka R, et al. Kounis syndrome and atrial fibrillation after bee sting: A case report. *J Family Med Prim Care.* 2022; 11(11): 7460-7462. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_901\_22
- Cevik C, Shome GP, Kounis NG. Treatment of Kounis syndrome. *Int J Cardiol.* 2010; 143(3): 223-226. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.02.040
- Liao R, Cheng S, Xu N. Case Report: Kounis syndrome due to cryptopteran bite. *Front Cardiovasc Med.* 2024; 11: 1339514. doi: 10.3389/fcvm.2024.1339514



