

АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

50 (2) • 2022

Роль отсроченного стентирования в терапии инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST: систематический обзор и метаанализ

Влияние клиничко-anamнестических факторов и антитромботической терапии на прогноз у пациентов с фибрилляцией предсердий и инфарктом миокарда

Частота эндотелиальной дисфункции и повышения жесткости сосудов у больных солидными злокачественными новообразованиями

Полиморфизм гена *CYP2C19* и его влияние на долгосрочный прогноз при инфаркте миокарда

Одномоментное эндоваскулярное клипирование створок митрального клапана «край-в-край» и закрытие ушка левого предсердия у пациента высокого хирургического риска

Ухудшение течения прогрессирующего интерстициального заболевания легких у пациентки с болезнью Стилла взрослых после перенесенной новой коронавирусной инфекции

Благоприятный исход повторной беременности у пациентки с акушерским атипичным гемолитико-уремическим синдромом в анамнезе

Острый артрит, ассоциированный с COVID-19: обзор

АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал
Издается с 1998 г.
Периодичность – 8 выпусков в год
Учредитель – ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский
клинический институт
им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ)

Том 50 • № 2 • 2022

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Глезер Мария Генриховна, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского университета (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора

Какорина Екатерина Петровна, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по науке и международным связям (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алексеев Сергей Алексеевич, д-р мед. наук, профессор (Хабаровск, Россия)

Базарный Владимир Викторович, д-р мед. наук, профессор (Екатеринбург, Россия)

Белоусова Елена Александровна, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Богачев-Прокофьев Александр Владимирович, д-р мед. наук (Новосибирск, Россия)

Васюк Юрий Александрович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Великанова Людмила Иосифовна, д-р биол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Галстян Гагик Радикович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Ганюков Владимир Иванович, д-р мед. наук (Кемерово, Россия)

Годков Михаил Андреевич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Голухова Елена Зеликовна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Григорьев Евгений Валерьевич, д-р мед. наук, профессор, профессор РАН (Кемерово, Россия)

Гуляева Людмила Федоровна, д-р биол. наук, профессор (Новосибирск, Россия)

Давыдов Михаил Михайлович, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Москва, Россия)

Добрынина Лариса Анатольевна, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Драпкина Оксана Михайловна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Зыбина Наталья Николаевна, д-р биол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Киров Михаил Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Архангельск, Россия)

Коков Леонид Сергеевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Котов Алексей Сергеевич, д-р мед. наук, доцент (Москва, Россия)

Кушлинский Николай Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Литвиненко Игорь Вячеславович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Лобзин Юрий Владимирович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Львов Андрей Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Мельниченко Галина Афанасьевна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Ответственный редактор

Парпара Олеся Анатольевна (Москва, Россия)

Молочков Антон Владимирович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Наймарк Олег Борисович, д-р физ.-мат. наук, профессор (Пермь, Россия)

Нероев Владимир Владимирович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Овезов Алексей Мурадович, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Пономаренко Геннадий Николаевич, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Потекаев Николай Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Проваторов Сергей Ильич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Пронин Игорь Николаевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Романко Юрий Сергеевич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Синицын Валентин Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Ситкин Станислав Игоревич, канд. мед. наук, д-р медицины Латвийской Республики (Санкт-Петербург, Россия)

Стилиди Иван Сократович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Трофимова Татьяна Николаевна, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Шишацкая Екатерина Игоревна, д-р биол. наук, канд. мед. наук, профессор РАН (Красноярск, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Баркан Ариель, д-р мед. наук, профессор (Энн-Арбор, США)

Брагин Анатолий Григорьевич, д-р биол. наук (Лос-Анджелес, США)

Бухфельдер Михаэль, д-р мед. наук, профессор (Эрланген, Германия)

Вольффенбюттель Брюс, д-р мед. наук, профессор (Гронинген, Нидерланды)

Густина Андреа, д-р мед. наук, профессор, президент Европейского общества эндокринологов (Милан, Италия)

Де Херт Стефан, д-р мед. наук, профессор, председатель научного комплекса Европейского общества анестезиологии (Гент, Бельгия)

Литвинов Рустем Игоревич, д-р мед. наук, профессор (Филадельфия, США)

Майр Йоханнес, д-р мед. наук, профессор (Базель, Швейцария)

Мурешану Дафин Ф., д-р мед. наук, профессор (Клуж-Напока, Румыния)

Палеев Николай Романович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Райниш Уолтер, д-р мед. наук (Вена, Австрия)

Ян Чи, д-р мед. наук, профессор (Шанхай, Китай)

Содержание

Оригинальные статьи

Азаров А.В., Глезер М.Г., Журавлев А.С.,
Бабунашвили А.М., Семитко С.П., Рафаели И.Р.,
Ковальчук И.А., Камолов И.Х., Масаева Д.З.,
Иоселиани Д.Г.

**Роль отсроченного стентирования в терапии
инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST:
систематический обзор и метаанализ** 77

Переверзева К.Г., Агальцова Н.П., Тишкина И.Е.,
Шопина К.С., Косолапова Ю.О., Фиголь А.К.,
Якушин С.С.

**Влияние клиничко-anamнестических факторов
и антиромботической терапии на прогноз
у пациентов с фибрилляцией предсердий
и инфарктом миокарда** 94

Андреева О.В., Семенов Н.Н., Щекочихин Д.Ю.,
Новикова А.И., Потемкина Н.А., Озова М.А.,
Кули-Заде З.А., Левина В.Д., Шмелева А.А.,
Полтавская М.Г.

**Частота эндотелиальной дисфункции и повышения
жесткости сосудов у больных солидными
злокачественными новообразованиями** 103

Солодун М.В., Якушин С.С., Мосейчук К.А.,
Филиппов Е.В.

**Полиморфизм гена CYP2C19 и его влияние
на долгосрочный прогноз
при инфаркте миокарда** 111

Клинические наблюдения

Семитко С.П., Асадов Д.А., Рогатова А.Н.,
Степанов А.В., Месяц Н.С., Пак Н.Л., Сандодзе Т.С.,
Фоменко В.В., Камолов И.Х., Панков А.Н.,
Захарова О.В., Азаров А.В., Чернышева И.Е.,
Иоселиани Д.Г.

**Одномоментное эндоваскулярное клипирование
створок митрального клапана «край-в-край»
и закрытие ушка левого предсердия у пациента
высокого хирургического риска** 117

Струтынская А.Д., Карнаушкина М.А.,
Овсянников Д.Ю., Филиппов С.А., Тюрин И.Е.

**Ухудшение течения прогрессирующего
интерстициального заболевания легких
у пациентки с болезнью Стилла взрослых
после перенесенной новой коронавирусной
инфекции** 127

Прокопенко Е.И., Гурьева В.М.

**Благоприятный исход повторной беременности
у пациентки с акушерским атипичным гемолитико-
уремическим синдромом в анамнезе** 133

Обзор

Тарадин Г.Г., Куглер Т.Е., Маловичко И.С.,
Кононенко Л.В.

Острый артрит, ассоциированный с COVID-19 ... 139

Подписной индекс 81988
Объединенный каталог «Пресса России»

Журнал индексируется в системе
Российского индекса научного цитирования
(РИНЦ): www.elibrary.ru

Журнал индексируется в Russian Science
Citation Index на платформе Web of Science

© 2022 ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе
по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.

«Альманах клинической медицины» входит
в перечень рецензируемых научных изданий,
в которых должны быть опубликованы основные
научные результаты диссертаций на соискание
ученой степени кандидата наук, на соискание
ученой степени доктора наук (Перечень ВАК).
Шифры научных специальностей:
3.1.18 – Внутренние болезни (медицинские
науки)
3.1.19 – Эндокринология (медицинские науки)
3.1.20 – Кардиология (медицинские науки)
3.1.24 – Неврология (медицинские науки)
14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия
(медицинские науки) – по 16.10.2022

Редакция не несет ответственности за содержа-
ние рекламных публикаций.

Статьи, опубликованные в журнале «Альманах
клинической медицины», распространяются
по Лицензии «С указанием авторства –

некоммерческая» – Creative Commons
Attribution-NonCommercial 4.0 International
(CC BY-NC 4.0). Пользователи вправе
читать, скачивать, копировать, делиться
(распространять на любом носителе и в любом
формате) и адаптировать материалы статьи
(перерабатывать, видеоизменять, создавать новые
произведения) при соблюдении следующих
условий: оформление ссылки на оригинальную
публикацию в журнале «Альманах клинической
медицины», указание на внесение изменений
(в случае адаптации), использование
исключительно в некоммерческих целях.
По вопросам репринтов и коммерческого
использования просьба обращаться в редакцию.

Адрес редакции:
129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8
Тел.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o.pargara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru

ALMANAC OF CLINICAL MEDICINE

The scientific and practical journal

Published since 1998

Founded and published by Moscow Regional
Research and Clinical Institute (MONIKI),
Moscow, Russian Federation

Publication frequency: 8 issues per year

Volume 50 • Number 2 • 2022

EDITOR-IN-CHIEF

Maria G. Glezer, MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasonic Diagnostics, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovskiy, Sechenov University (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editor

Ekaterina P. Kakorina, MD, PhD, Professor, Deputy Director on Science and International Communications, MONIKI (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Sergei A. Alekseenko, MD, PhD (Khabarovsk, Russia)

Vladimir V. Bazarnyi, MD, PhD, Professor (Yekaterinburg, Russia)

Elena A. Belousova, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Alexandr V. Bogachev-Prokophiev, MD, PhD (Novosibirsk, Russia)

Mikhail M. Davydov, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Larisa A. Dobrynina, MD, PhD (Moscow, Russia)

Oksana M. Drapkina, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Vladimir I. Ganyukov, MD, PhD (Kemerovo, Russian)

Mikhail A. Godkov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Elena Z. Golukhova, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Evgeny V. Grigoryev, MD, PhD, Professor, Professor of Russ. Acad. Sci. (Kemerovo, Russia)

Lyudmila F. Gulyaeva, Doctor of Biol. Sci., Professor (Novosibirsk, Russia)

Mikhail Yu. Kirov, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Arkhangelsk, Russia)

Leonid S. Kokov, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Alexey S. Kotov, MD, PhD, Associate Professor (Moscow, Russia)

Nikolay E. Kushlinskii, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Igor V. Litvinenko, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Yurii V. Lobzin, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Andrey N. Lvov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Galina A. Mel'nichenko, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Anton V. Molochkov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Oleg B. Naimark, ScD in Phys.-Math., Professor (Perm, Russia)

Vladimir V. Neroev, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Alexey M. Ovezov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Gennadiy N. Ponomarenko, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Managing Editor

Olesya A. Parpara (Moscow, Russia)

Nikolay N. Potekaev, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Igor N. Pronin, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Sergei I. Provatorov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Yury S. Romanko, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Ekaterina I. Shishatskaya, ScD in Biology, PhD, Professor of Russ. Acad. Sci. (Krasnoyarsk, Russia)

Valentin E. Sinitsyn, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Stanislav I. Sitkin, Dr. med., PhD (Saint Petersburg, Russia)

Ivan S. Stilidi, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Tatyana N. Trofimova, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Yury A. Vasyuk, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Ludmila I. Velikanova, Doctor of Biol. Sci., Professor (Saint Petersburg, Russia)

Natalia N. Zybina, Doctor of Biol. Sci., Professor (Saint Petersburg, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Ariel L. Barkan, MD, Professor of Medicine, Professor of Neurosurgery (Ann Arbor, USA)

Anatol J. Bragin, PhD (Los Angeles, USA)

Michael Buchfelder, MD, PhD, Professor (Erlangen, Germany)

Stefan De Hert, MD, PHD, Professor, Chair of ESA Scientific Committee, Professor of Department of Anaesthesiology and Perioperative Medicine (Gent, Belgium)

Andrea Giustina, MD, Professor, President of European Society of Endocrinology, Professor of Endocrinology (Milan, Italy)

Rustem I. Litvinov, MD, PhD, Professor (Philadelphia, USA)

Johannes Mayr, MD, Professor of Pediatric Surgery (Basel, Switzerland)

Dafin F. Muresanu, MD, PhD, MBA, FANA, Professor (Cluj-Napoca, Romania)

Nikolay R. Paleev, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Walter Reinisch, MD (Vienna, Austria)

Bruce H.R. Wolffenbittel, MD, PhD, Professor of Endocrinology and Metabolism (Groningen, Netherlands)

Chi Yang, DDS, PhD, Professor (Shanghai, PRC)

Content

Articles

- A.V. Azarov, M.G. Glezer, A.S. Zhuravlev,
A.M. Babunashvili, S.P. Semitko, I.R. Rafaeli,
I.A. Kovalchuk, I.Kh. Kamolov, D.Z. Masaeva,
D.G. Ioseliani*
**The role of deferred stenting in the treatment
of ST-elevation myocardial infarction: a systematic
review and meta-analysis** 77
- K.G. Pereverzeva, N.P. Agaltsova, I.E. Tishkina,
Ch.S. Shopina, Yu.O. Kosolapova, A.K. Figol, S.S. Yakushin*
**The influence of clinical and medical history factors
and anti-thrombotic therapy on the prognosis
in patients with atrial fibrillation and myocardial
infarction** 94
- O.V. Andreeva, N.N. Semenov, D.Yu. Shchekochikhin,
A.I. Novikova, N.A. Potemkina, M.A. Ozova, Z.A. Kuli-
Zade, V.D. Levina, A.A. Shmeleva, M.G. Poltavskaya*
**Prevalence of endothelial dysfunction and increased
vascular stiffness in patients with solid
malignancies** 103
- M.V. Solodun, S.S. Yakushin, K.A. Moseichuk, E.V. Filippov*
**CYP2C19 gene polymorphism and its impact on the
long-term prognosis after myocardial infarction** 111

Clinical Cases

- S.P. Semitko, D.A. Asadov, A.N. Rogatova, A.V. Stepanov,
N.S. Mesyats, N.L. Pak, T.S. Sandodze, V.V. Fomenko,
I.Kh. Kamolov, A.N. Pankov, O.V. Zakharova, A.V. Azarov,
I.E. Chernysheva, D.G. Ioseliani*
**Simultaneous endovascular «edge-to-edge» clipping
of the mitral valve leaflets and closure of the left atrial
appendage in a high surgical risk patient** 117
- A.D. Strutynskaya, M.A. Karnaushkina,
D.Yu. Ovsyannikov, S.A. Filippov, I.E. Tyurin*
**Worsening of a progressive interstitial lung disease
in a patient with adult Still's disease after a novel
coronavirus infection** 127
- E.I. Prokopenko, V.M. Guryeva*
**The favorable outcome of subsequent pregnancy
in a patient with a history of obstetric atypical
hemolytic uremic syndrome** 133

Review Article

- G.G. Taradin, T.E. Kugler, I.S. Malovichko, L.V. Kononenko*
Acute arthritis associated with COVID-19 139

Subscription index 81988
in the united Pressa Rossii catalogue

The journal is indexed by Russian Index of Scientific
Citation (RISC): www.elibrary.ru

The journal is indexed by Russian Science Citation
Index based on the Web of Science platform

© 2022 MONIKI
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

The journal is registered by Federal Service for
Supervision in the Sphere of Telecom, Information
Technologies and Mass Communications.
Registration certificate ПИИ № ФС77-34730 was
issued on December 23, 2008.

Since 2001 the Almanac of Clinical Medicine is
included in the List of leading referred journals, re-
commended by VAK (Higher Attestation Committee)
for publication of scientific results of dissertations for
the degrees of doctors and candidates of sciences.

Editorial board and the editors are not responsible
for claims made in the advertisements published in
the journal.

“Almanac of Clinical Medicine” is an open access
journal which means that everybody can read,
download, copy, distribute, print, search, or link
to the full texts of these articles in accordance with
Creative Commons Attribution – NonCommercial
4.0 International License (CC BY-NC 4.0).

Editorial Office

Almanac of Clinical Medicine, MONIKI,
61/2–8 Shchepkina ul., Moscow, 129110,
Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o.papara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru



Оригинальная статья

Роль отсроченного стентирования в терапии инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST: систематический обзор и метаанализ

Азаров А.В.^{1,2} • Глезер М.Г.¹ • Журавлев А.С.^{1,2} • Бабунашвили А.М.¹ • Семитко С.П.¹ • Рафаели И.Р.¹ • Ковальчук И.А.² • Камолов И.Х.¹ • Масаева Д.З.¹ • Иоселиани Д.Г.¹

Актуальность. Опубликовано большое число исследований, в которых оценивали эффективность отсроченного стентирования коронарных артерий (ОСКА) в профилактике поражения микроциркуляторного русла (no-reflow) по сравнению со стандартным немедленным стентированием коронарных артерий (НСКА) при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. Однако результаты этих исследований во многом противоречат друг другу.

Цель – объединить исследования для оценки эффективности методики ОСКА в профилактике no-reflow по сравнению со стандартным методом терапии – НСКА.

Материал и методы. Выполнен систематический поиск литературы в базах данных PubMed, Google Scholar, eLIBRARY.RU. В анализ включено 17 исследований с общей выборкой в 3505 пациентов. Проведен сравнительный анализ ангиографических конечных точек – встречаемости no-reflow (<3 баллов по шкале TIMI (англ. Thrombolysis In Myocardial Infarction) и <2 баллов по шкале MBG (англ. Myocardial Blush Grade), скорректированный анализ степени антеградного кровотока по количеству кадров (англ. corrected TIMI frame count, CFTC), анализ клинических конечных точек – смертности, сердечно-сосудистой смертности, больших коронарных осложнений (англ. major adverse cardiac events, MACE), повторного инфаркта, необходимости повторной реваскуляризации. В анализ также включена оценка резольции сегмента ST, данные о фракции выброса левого желудочка в отсроченном периоде между подгруппами.

Результаты. Установлено, что в группах отсроченного стентирования при ангиографии

значимо реже диагностируют no-reflow: при оценке эпикардального кровотока TIMI <3 (отношение шансов (ОШ) 2,00; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,49–2,69; $p < 0,00001$; $I^2 = 16\%$), при оценке миокардиальной перфузии MBG <2 (ОШ 4,69; 95% ДИ 1,98–11,14; $p = 0,0005$; $I^2 = 59\%$), при оценке CFTC (средняя разность (СР) 10,29; 95% ДИ 0,96–19,62; $p = 0,03$; $I^2 = 96\%$). Анализ вторичных конечных точек показал: MACE реже встречаются в группах ОСКА (ОШ 1,29; 95% ДИ 1,04–1,60; $p = 0,02$; $I^2 = 42\%$), что становится более значимо при анализе исследований с высокой изначальной тромботической нагрузкой (TTG ≥ 3) (ОШ 1,83; 95% ДИ 1,28–2,62; $p = 0,0009$; $I^2 = 41\%$). Наиболее значимый клинический эффект снижения MACE отмечен в 5 исследованиях ($n = 656$) с высокой изначальной тромботической нагрузкой (TTG ≥ 3) и средним периодом до повторного вмешательства от 4 до 7 дней (ОШ 3,15; 95% ДИ 1,86–5,32; $p < 0,0001$; $I^2 = 0\%$). Обратную тенденцию – преимущество в группе НСКА – наблюдали при анализе исследований с высокой изначальной тромботической нагрузкой (TTG ≥ 3) и средним периодом до повторного вмешательства 48 часов или меньше (ОШ 0,60; 95% ДИ 0,30–1,19; $p = 0,14$; $I^2 = 20\%$). При этом между группами НСКА и ОСКА не обнаружено статистически значимой разницы по показателям общей смертности ($p = 0,31$), сердечно-сосудистой смертности ($p = 0,49$), необходимости повторной реваскуляризации ($p = 0,66$), резольции сегмента ST > 70% ($p = 0,65$). В группах ОСКА отмечена выраженная тенденция к снижению встречаемости повторного инфаркта миокарда (ОШ 1,28; 95% ДИ 0,95–1,73; $p = 0,10$; $I^2 = 0\%$), а также к сохранению большей массы

миокарда при анализе фракции выброса левого желудочка в отсроченном периоде (СР -0,79; 95% ДИ -1,61 – -0,04; $p = 0,06$; $I^2 = 36\%$).

Заключение. Отсроченное стентирование коронарных артерий – эффективный метод профилактики no-reflow. У пациентов с выраженным коронарным тромбозом (TTG ≥ 3) при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST методика ОСКА с периодом до повторного вмешательства в 4–7 дней снижает вероятность MACE по сравнению со стандартным методом немедленного стентирования инфаркт-ответственной коронарной артерии.

Ключевые слова: отсроченное стентирование, поражение микроциркуляторного русла, немедленное стентирование, метаанализ, инфаркт миокарда с повышением сегмента ST, чрескожное коронарное вмешательство, тромботическая нагрузка, дистальная эмболизация

Для цитирования: Азаров АВ, Глезер МГ, Журавлев АС, Бабунашвили АМ, Семитко СП, Рафаели ИР, Ковальчук ИА, Камолов ИХ, Масаева ДЗ, Иоселиани ДГ. Роль отсроченного стентирования в терапии инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST: систематический обзор и метаанализ. Альманах клинической медицины. 2022;50(2):77–93. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-018.

Поступила 24.05.2022; доработана 03.06.2022; принята к публикации 09.06.2022; опубликована онлайн 12.07.2022



Азаров Алексей Викторович – канд. мед. наук, доцент кафедры интервенционной кардиоангиологии Института профессионального образования; вед. науч. сотр., заведующий отделом эндоваскулярного лечения сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7061-337X>

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. Тел.: +7 (926) 103 76 26. E-mail: azarov_al@mail.ru

Глезер Мария Генриховна – д-р мед. наук, профессор кафедры кардиологии, функциональной диагностики и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0995-1924>. E-mail: cardiolog@inbox.ru

Журавлев Андрей Сергеевич – ординатор кафедры интервенционной кардиоангиологии Института профессионального образования¹; мл. науч. сотр. отделения рентгенэндоваскулярной хирургии²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9130-707X>. E-mail: zhuravlev_and@inbox.ru

Бабунашвили Автандил Михайлович – д-р мед. наук, профессор кафедры интервенционной кардиоангиологии Института профессионального образования¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2269-7059>. E-mail: avtandil.babunashvili@gmail.com

Семитко Сергей Петрович – д-р мед. наук, профессор кафедры интервенционной кардиоангиологии Института профессионального образования, директор Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1268-5145>. E-mail: semitko@mail.ru

Рафаели Ионатан Рафаелевич – д-р мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0495-2645>. E-mail: rafaeli50@yandex.ru

Ковальчук Илья Александрович – канд. мед. наук, заведующий отделением ангиографии, ст. науч. сотр. отделения рентгенэндоваскулярной хирургии²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6834-6150>. E-mail: kovalchuk_ilya@mail.ru

Камолов Имомали Хамдамович – аспирант кафедры интервенционной кардиоангиологии Института профессионального образования, врач отделения рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8148-6510>. E-mail: kamolovimomali@yandex.ru

Масаева Данизат Зауровна – ординатор кафедры интервенционной кардиоангиологии Института профессионального образования¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6602-2438>. E-mail: danizat.m@gmail.com

Иоселиани Давид Георгиевич – д-р мед. наук, академик РАН, заведующий кафедрой интервенционной кардиоангиологии Института профессионального образования¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6425-7428>. E-mail: davidgi@mail.ru

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

За последние десятилетия стандарты терапии острого инфаркта миокарда значительно усовершенствовались, что позволило снизить смертность и увеличить продолжительность жизни. Однако острый инфаркт миокарда все еще остается одной из ведущих причин смертности в мире, в том числе в странах Европы и Азии. Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST возникает при тотальной окклюзии коронарной артерии, чаще всего за счет атеротромбоза разорванной или эрозированной атеросклеротической бляшки. Золотой стандарт терапии инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST – экстренное стентирование инфаркт-ответственной коронарной артерии. Однако у некоторых пациентов (10–50%) [1], даже при минимальной задержке до имплантации стента, после проведенного вмешательства миокард остается в состоянии гипоперфузии. Данное осложнение – slow-/no-reflow – представляет собой многофакторное поражение микроциркуляторного русла миокарда и ассоциируется с увеличением риска смерти в отсроченный период (отношение шансов (ОШ): 2,02; $p < 0,001$) [2]. Общая смертность пациентов с no-reflow варьирует от 7,4 до 30,3% [3–6]. В большинстве случаев инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST сопровождается массивным тромбозом инфаркт-ответственной коронарной артерии (ИОКА) (тромболитизм

при инфаркте миокарда, англ. thrombolysis in myocardial infarction, thrombus grade ≥ 3 , TIMI-3), что во многом и служит причиной дистальной эмболизации при развитии поражения микроциркуляторного русла. Один из относительно новых методов профилактики slow-/no-reflow – тактика отсроченного стентирования коронарных артерий. Суть метода состоит в первичном вмешательстве на коронарных артериях с целью восстановления антеградного кровотока до TIMI-3 посредством баллонной дилатации и/или тромбоаспирации с последующим повторным вмешательством через несколько дней. Согласно опубликованным данным, задержка в имплантации стента должна составлять не менее 5–6 дней [7]. Данный интервал времени до следующего вмешательства позволит фармакологическим препаратам в полной мере подействовать на тромб, снизив риск дистальной эмболизации при последующей интервенции, а также снизить спазм ИОКА, что способствует лучшей коррекции диаметра стента.

Цель данного исследования – объединить опубликованные ранее исследования с целью оценки эффективности методики отсроченного стентирования (ОСКА) в профилактике no-reflow по сравнению со стандартным методом терапии – немедленным стентированием коронарных артерий (НСКА).



Материал и методы

Поиск литературы

Проведен поиск научных публикаций в различных электронных базах данных (PubMed, Google Scholar, eLIBRARY.RU) в период с января 2000 по сентябрь 2021 г. Дата последнего поиска источников в рамках данного исследования – 25.09.2021. Два автора (А.С., И.Х., ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)) провели независимый поиск литературы согласно представленной стратегии. В поиск базы PubMed были включены и при необходимости адаптированы или переведены для других баз данных следующие медицинские ключевые слова и их сочетания: stent, delayed, deferred, percutaneous coronary intervention, PCI, PTCA, STEMI, ST elevation, myocardial infarction (MI), minimal intervention. В частности, для поисковой базы PubMed использовался следующий поисковый запрос: ((delayed OR deferred) AND (stent)) OR ((percutaneous coronary intervention OR PCI OR PTCA) AND (deferred OR delayed)) OR ((STEMI OR myocardial infarction AND ST elevation) AND (deferred OR delayed OR minimal AND intervention)). Кроме того, в списках литературы найденных публикаций был проведен ручной поиск на предмет наличия соответствующих исследований. Выполнена проверка списка публикаций на наличие повторов (дубликатов).

Критерии включения и исключения

1. Включались статьи на русском и английском языках, опубликованные в рецензируемых научных журналах.
2. Включались как рандомизированные, так и нерандомизированные исследования, посвященные сравнению эффективности методик ОСКА и НСКА в терапии инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI) при первичном чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ), а также при спасительном ЧКВ при тромболитической терапии и преходящем STEMI. Исследования, сообщающие об исходах ЧКВ без сравнения или контрольных групп, включены не были.
3. В качестве первичного вмешательства в группе ОСКА могла быть использована баллонная дилатация и/или ручная тромбоаспирация; реперфузия в исследовании преходящего STEMI спонтанна.

Клинические конечные точки

Поиск данных проводился для анализа различных клинических конечных точек. Первичной

конечной точкой выступает встречаемость slow-/no-reflow при ангиографии: при оценке эпикардального кровотока (TIMI-3 – отсутствие no-reflow; TIMI < 3 – no-reflow), а также при анализе миокардиальной перфузии (MBG (myocardial blush grade – степень миокардиального свечения) ≥ 2 – отсутствие no-reflow, MBG < 2 – no-reflow). В качестве первичной конечной точки также оценивали показатель CTFC (corrected TIMI frame count – скорректированный анализ степени антеградного кровотока по количеству кадров).

Вторичными конечными точками были: 1) смертность; 2) сердечно-сосудистая смертность; 3) значительные сердечно-сосудистые осложнения (англ. major adverse cardiac events, MACE); 4) повторная реваскуляризация; 5) повторный инфаркт миокарда; 6) резолюция сегмента ST > 70%; 7) фракция выброса левого желудочка в отсроченном периоде.

Оценка методологического качества исследований. Для оценки качества включенных в обзор рандомизированных клинических исследований и оценки общего риска смещения (англ. risk of bias, RoB) использовали рекомендованную специалистами Кокрановского сотрудничества программу RoB 2 tool. Для оценки качества нерандомизированных исследований использовали программу ROBINS-1 tool. Оценка качества исследований проведена по всем предполагаемым программам доменам и вопросам об особенностях проведения исследования.

Статистическая обработка данных

Для метаанализа применяли программы Review Manager 5.4, IBM SPSS Statistics 26.0. Для бинарных переменных (исходов) результаты были описаны с помощью ОИ с 95% доверительным интервалом (ДИ). Для расчета ОИ использовали метод Мантеля – Хензеля (М-Н). Для непрерывных переменных (исходов) объединенные данные были описаны со средневзвешенной разницей и 95% ДИ. Разность средних рассчитывали с помощью метода обратной дисперсии. Неоднородность оценивали с использованием статистики I^2 со значениями < 25%, от 25 до 50%, > 50%, указывающими на низкую, среднюю и высокую неоднородность соответственно. Систематическая ошибка публикации оценивалась с помощью визуального осмотра воронкообразной диаграммы. Кроме того, проводили анализ чувствительности методом удаления отдельных исследований для проверки надежности результатов. Метаанализ рассчитывался с использованием модели случайных

эффектов при уровне гетерогенности $I^2 \geq 50\%$. Все тесты были двусторонними, в процедурах статистического анализа за критический уровень значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты

Результаты поиска

В результате поиска первично было найдено 9867 потенциально подходящих публикаций (рис. 1). После прочтения названия и/или аннотации 9793 статьи, а также дубликаты статей были исключены из дальнейшего анализа. Остальные 74 публикации были проанализированы с использованием выработанных критериев включения и исключения. После анализа полнотекстового варианта статьи 17 [8–24] подходящих публикаций были включены в метаанализ (см. рис. 1). Среди анализируемых исследований 7 [8–14] относятся к рандомизированным ($n = 2263$) и 10 [15–24] – к нерандомизированным ($n = 1242$) с общей выборкой в 3505 пациентов.

Характеристика исследований и оценка общего риска смещения

Основные характеристики 17 исследований приведены в таблице [8–25]. Изучаемые исследования различались по общему количеству пациентов. Исследование с наименьшим количеством пациентов включало в себя 47 больных, с наибольшим – 1215. Среди пациентов чаще встречались мужчины, в среднем каждый второй был курящим, средний возраст составил 61,3 года в группе НСКА и 59,3 года в группе ОСКА. Примерно 42% пациентов страдали артериальной гипертензией, 20% – сахарным диабетом. Чаще всего инфаркт-ответственной коронарной артерией в группе НСКА была передняя межжелудочковая ветвь – 43,5% наравне с правой коронарной артерией – 42,9%, в группе ОСКА – правая коронарная артерия (45,3%), тогда как передняя межжелудочковая ветвь – в 39,2% случаев. В некоторых исследованиях [13, 24] не приводится подробная информация обо всех экстрактируемых данных, но указывается, что параметры были сбалансированы между подгруппами. Среди всех исследований определенные характеристики пациентов были несбалансированы между подгруппами, что показано в таблице. Чаще всего в качестве второго компонента двойной антитромбоцитарной терапии использовали клопидогрел. Период наблюдения варьировал от нескольких дней (до выписки из лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ)) до 72 месяцев.

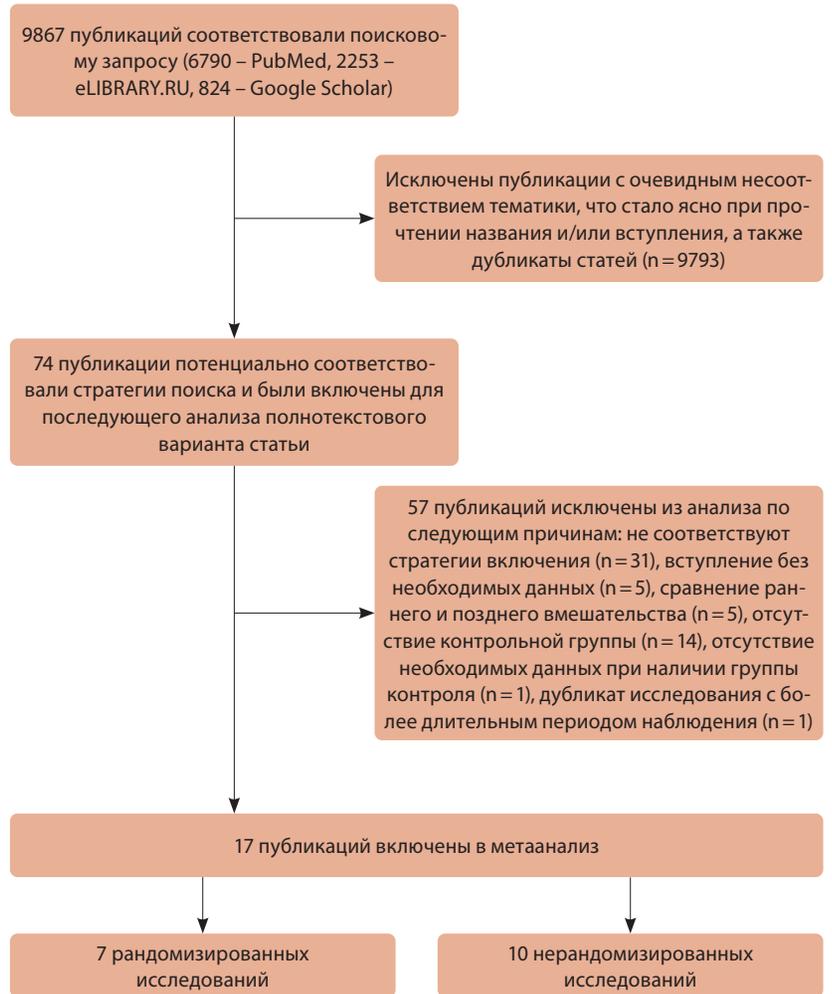


Рис. 1. Диаграмма отбора исследований для сравнения методик немедленного стентирования и отсроченного стентирования коронарных артерий у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

В некоторых исследованиях [18–20] авторы относили пациентов с более выраженной тромботической нагрузкой в группу ОСКА, что могло повлиять на результаты. Кроме того, в большинстве нерандомизированных исследований сами хирурги, проводившие интервенцию, оценивали ангиографические результаты, что отражено в ROBINS-1 tool. Ряд авторов проводили свои исследования в контексте изначальной высокой тромботической нагрузки, то есть отбор пациентов в исследование выполнялся после начала процедуры ЧКВ. Исследования были проанализированы на предмет общего риска смещения с помощью RoB 2.0 tool для рандомизированных исследований (рис. 2) и ROBINS-1 tool для нерандомизированных исследований (рис. 3).

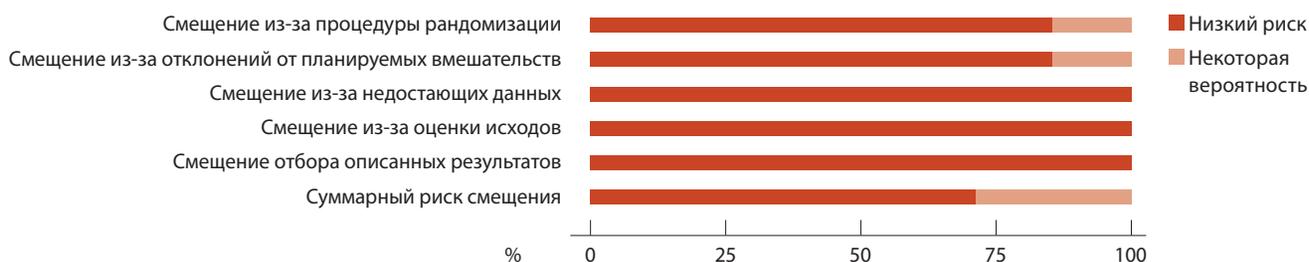


Рис. 2. RoB 2.0 tool (рандомизированные исследования)

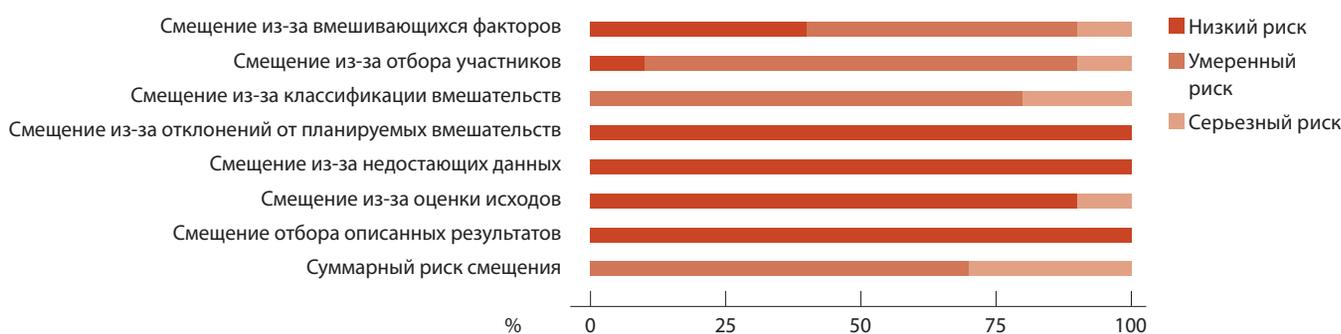


Рис. 3. ROBINS-1 tool (нерандомизированные исследования)

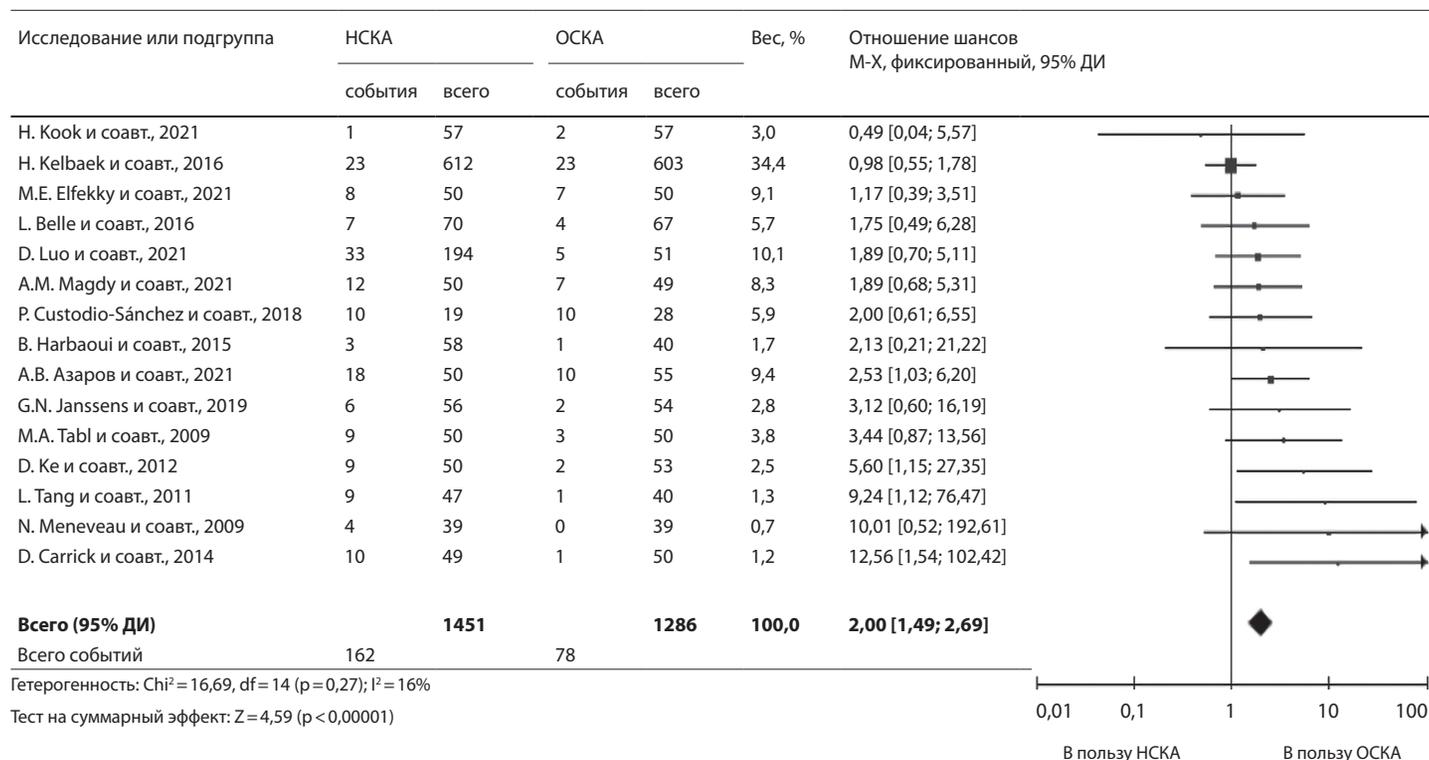


Рис. 4. Показатели встречаемости по-reflow (TIMI < 3) в группах немедленного и отсроченного стентирования коронарных артерий; ДИ – доверительный интервал, М-Х – тест Мантеля – Хензеля, НСКА – немедленное стентирование коронарных артерий, ОСКА – отсроченное стентирование коронарных артерий

Показатель	Характеристики исследований (авторы, год публикации)																
	рандомизированные исследования								нерандомизированные исследования								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Всего пациен- тов (НСА/ ОСНА)	1215 (612/ 603)	140 (73/67)	101 (49/52)	142 (70/72)	451 (225/226)	100 (50/50) ¹	114 (57/57)	105 (50/55)	245 (194/51)	279 (223/56)	98 (58/40)	103 (50/53)	87 (47/40)	78 (39/39)	47 (19/28)	100 (50/50)	100 (50/50)
Возраст (M±SD)/ Me (IQR)	62 (28–100) / 61 (32–93)	55 (47.9–63.1) / 60.6 (50.3–70.5)	62 ± 12 / 58 ± 11	62 ± 11.5 / 61.3 ± 11.2	59.1 ± 12 / 58.9 ± 13	54.0 ± 11.0 / 49.8 ± 10.3	59.2 ± 10.3 / 59.9 ± 13.2	57 (25–75) / (25–75)	60.5 ± 11.75 / 59 ± 11.28	63 ± 1 / 57.9 ± 2.0	68 (39–94.5) / (36–86)	61 ± 12 / 58 ± 12	64 ± 5 / 68 ± 9	60 ± 15 / 64 ± 11	61 ± 11 / 54 ± 15.2	57.5 ± 10.3 / 11.1	54.2 ± 9.4 / 58.6 ± 11.7
Мужской пол, %	74/76	86/76	74/65	71/70	70/72	82/76	82.5/84.2	74/78.2	87.1/86.3	74/89	64/80	76/81	60/48	74/77	84/86	72/76	–**
Артериальная гипертен- зия, %	41/41	19/42	–	29/39	28/31	50/44	36.8/63.2	38/34.5	44.6/52.9	56/50	49/37.5	30/26	51/43	49/44	47/39	60/54	–**
Дислипиде- мия, %	–	–	–	25/29.6	–	30/22	29.8/40.4	42/40	–	65/79	33/53	20/25	49/38	62/64	32/25	–	–**
Сахарный диабет, %	9/9	8/15	12/14	7/11	17/19	34/28	29.8/ 31.6	10/12.7	22.2/ 23.5	20/27	16/7.5	14/6/7	19/15	18/21	32/36	50/48	–**
Курение, %	51/54	74/60	–	50/43	35/33	52/54	49.1/ 56.1	70/67.3	68/76.5	66/86	57/70	28/25	57/48	–	47/46	44/48	–**
ИЮНА	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
ПМЖБ, %	–	38/39	37/29	36/33	36/36	–	65/56	40/32.7	46/45	44/41	52/40	40/42	47/43	46/46	32/7	50/52	–
ПКА, %	–	51/48	51/48	41/37	54/55	–	28/42	48/58.2	47/43	41/43	36/47.5	44/47	34/30	31/31	63/79	32/26	–
ОБ, %	–	11/13	12/21	16/15	10/9	–	7/2	12/9.1	8/12	12/16	10/10	16/11	19/28	23/23	5/14	18/22	–
Антиагрегантная терапия (дополнительно к ацетилсалициловой кислоте)	20/20	42/46	100/100	0/6	95/93	–	100/98.2 ²	70/73 ¹	н/д	42/26	86.2/82.5	100/100	100/100	100/100	52.5/71	н/д	100/100
Клопидогрел, %	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Тикагрелор, %	21/21	3/5	–	73/80	–	100/100	–	30/27 ¹	н/д	1/1	–	–	–	–	15.5/0	н/д	–
Праксурел, %	58/58	53/46	–	25/15	–	–	– ¹	–	н/д	53/73	10.3/15	–	–	–	32/29	н/д	–
Блокаторы GР Ib/IIIa, %	16/35	99.9/100	98.9/98.1	10/9	100/100	–	70.2/77.2	100/100	н/д	39/73	31.6/62.2	100/100	94/100	49/100	63/79	16/100	100/100
Тромбоастира- ция, %	58/63	100/100	85.7/88.5	–	–	22/32	100/100	н/д	н/д	69/73	82.7/82.5	80/60.4 ¹	100/100	23/15	58/57	н/д	–

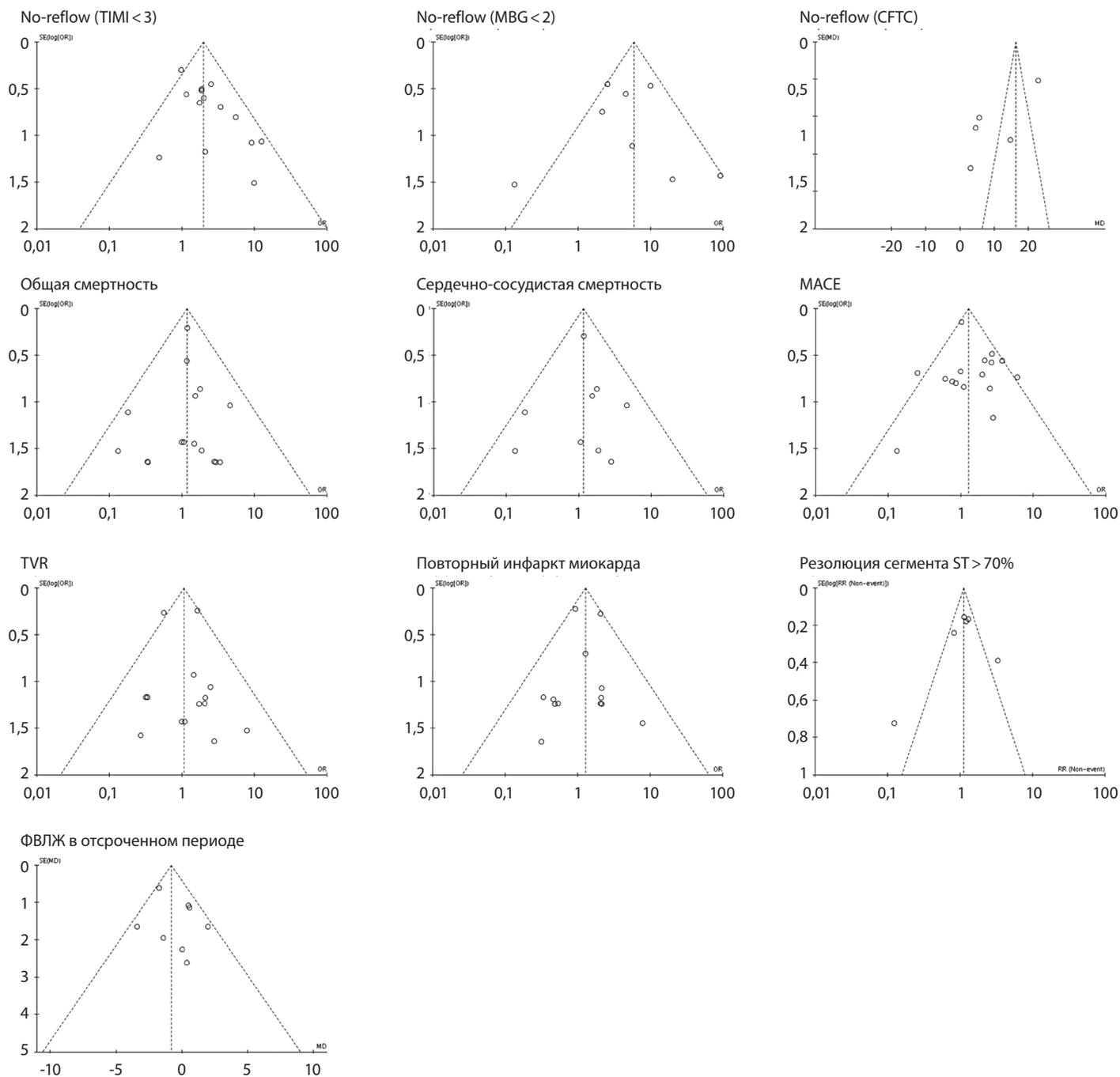


Рис. 5. Воронкообразные диаграммы; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка

Первичные конечные точки

No-reflow

При анализе встречаемости по-reflow (TIMI < 3) были изучены данные 15 исследований (рис. 4). Согласно результатам, встречаемость по-reflow (TIMI < 3) была статистически значимо ниже в группе ОСКА (ОШ 2,00; 95% ДИ 1,49–2,69;

$p < 0,00001$; $I^2 = 16\%$). Воронкообразная диаграмма – без визуальной асимметрии (рис. 5). Необходимо отметить, что при анализе рандомизированных исследований видна значимая разница в выявляемости по-reflow (TIMI < 3) между подгруппами, с преимуществом групп ОСКА (ОШ 1,53; 95% ДИ 1,01–2,33; $p = 0,05$;

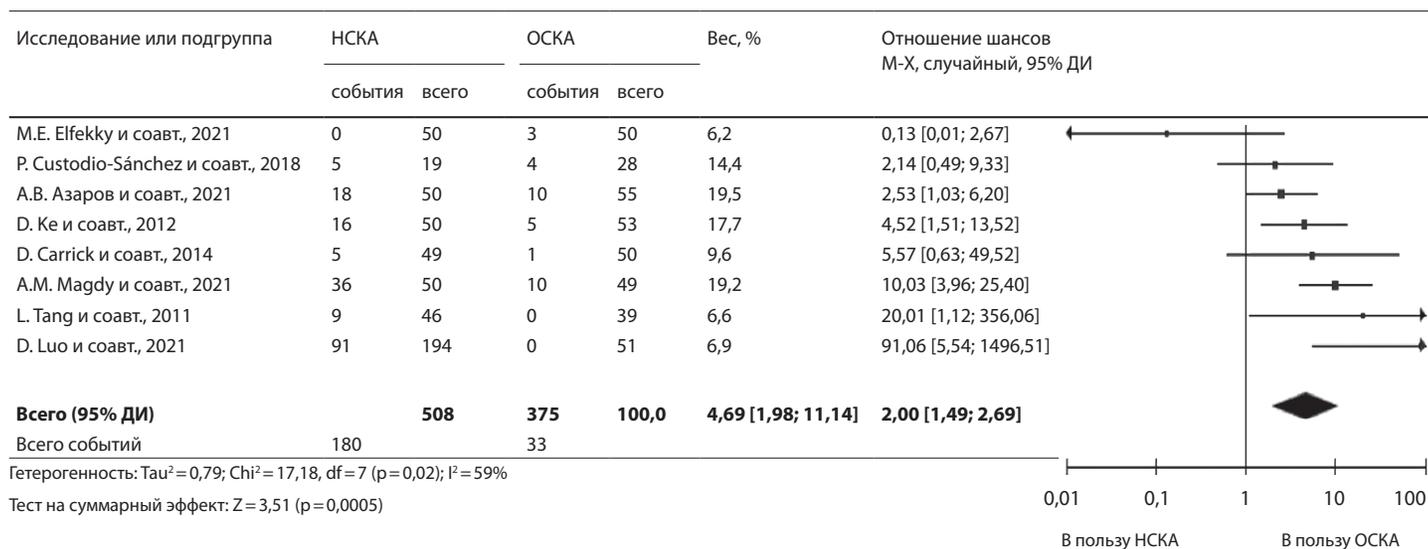


Рис. 6. Показатели встречаемости миокардиальной перфузии MBG 0–2 в группах немедленного и отсроченного стентирования коронарных артерий; ДИ – доверительный интервал, М-Х – тест Мантеля – Хензеля, НСКА – немедленное стентирование коронарных артерий, ОСКА – отсроченное стентирование коронарных артерий



Рис. 7. Показатели встречаемости CFTC в группах немедленного и отсроченного стентирования коронарных артерий; IV – метод обратной дисперсии; ДИ – доверительный интервал, НСКА – немедленное стентирование коронарных артерий, ОСКА – отсроченное стентирование коронарных артерий

$I^2 = 36\%$). При анализе нерандомизированных исследований также наблюдается преимущество группы ОСКА (ОШ 2,59; 95% ДИ 1,69–3,96; $p < 0,0001$; $I^2 = 0\%$).

При анализе данных миокардиальной перфузии по шкале MBG в конце процедуры ЧКВ (рис. 6) отмечено преимущество групп ОСКА в терапии no-reflow (ОШ 4,69; 95% ДИ 1,98–11,14; $p = 0,0005$) при использовании модели случайных эффектов ($I^2 = 59\%$). Выявлена асимметрия при анализе воронкообразной диаграммы (см. рис. 5). Эффективность терапии no-reflow при сравнительном анализе MBG

между подгруппами наблюдается при сравнении как 2 рандомизированных исследований (ОШ 9,16; 95% ДИ 3,90–21,55; $p < 0,00001$; $I^2 = 0\%$), так и 6 нерандомизированных исследований ($n = 685$) (ОШ 3,84; 95% ДИ 1,20–12,33; $p = 0,02$; $I^2 = 65\%$).

Для анализа данных СТФС применялись данные 5 исследований (рис. 7). В группах ОСКА наблюдалось значимое снижение кадров, необходимых для прохождения контраста по коронарным артериям (ОШ 10,29; 95% ДИ 0,96–19,62; $p = 0,03$; $I^2 = 96\%$). Использована модель случайных эффектов. Основной вклад в снижение СТФС вносят

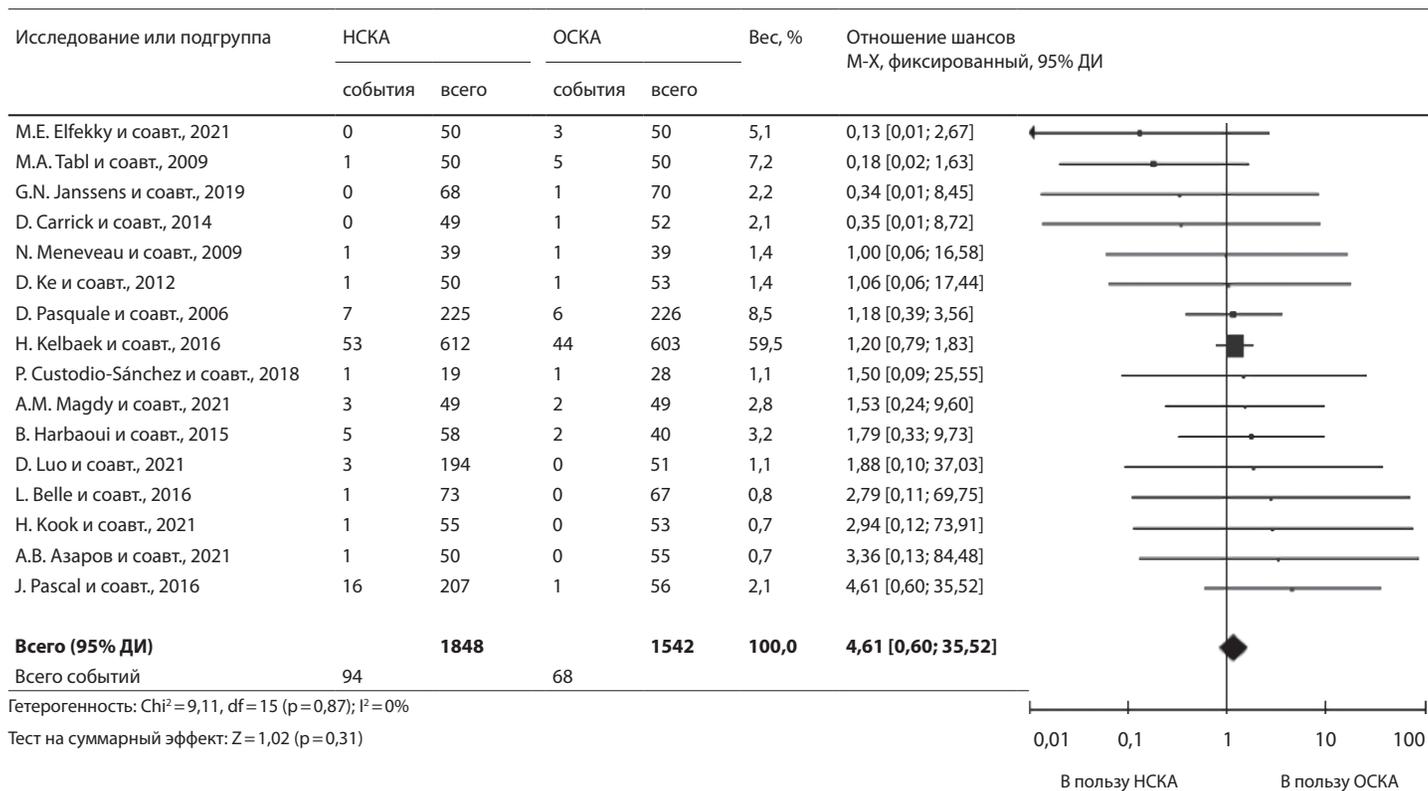


Рис. 8. Показатели встречаемости общей смертности в группах немедленного и отсроченного стентирования коронарных артерий; ДИ – доверительный интервал, М-Х – тест Мантеля – Хензеля, НСКА – немедленное стентирование коронарных артерий, ОСКА – отсроченное стентирование коронарных артерий

нерандомизированные исследования ($p=0,02$). Отмечено публикационное смещение при оценке воронкообразной диаграммы (см. рис. 5).

Вторичные конечные точки

Общая смертность

При анализе общей смертности были учтены данные 16 исследований (рис. 8). Между группами НСКА и ОСКА не видно статистически значимой разницы (ОШ 1,18; 95% ДИ 0,86–1,63; $p=0,31$; $I^2=0\%$) как при анализе рандомизированных исследований (ОШ 1,20; 95% ДИ 0,83–1,73; $p=0,34$; $I^2=0\%$), так и нерандомизированных (ОШ 1,14; 95% ДИ 0,58–2,24; $p=0,71$; $I^2=0\%$). Публикационного смещения не наблюдалось.

Сердечно-сосудистая смертность

При анализе сердечно-сосудистой смертности были использованы данные 9 исследований с общей выборкой в 2362 пациента (рис. 9). Согласно результатам, преимущества данной клинической точки в группе ОСКА по сравнению с группой НСКА не наблюдалось (ОШ 1,17; 95% ДИ 0,75–1,81; $p=0,49$; $I^2=0\%$). Эффект не менялся при анализе по отдельности рандомизированных

и нерандомизированных исследований ($p<0,05$). Публикационного смещения не отмечено.

Значительные кардиальные осложнения (МАСЕ)

В общей сложности при анализе МАСЕ учитывались данные 16 исследований, общая выборка – 3026 пациентов (рис. 10). Необходимо учитывать, что в представленных исследованиях определение МАСЕ имело некоторые различия в трактовке (дефиниции), что описано в таблице. При анализе всех исследований показана значимость снижения МАСЕ в группах ОСКА по сравнению с группами НСКА (ОШ 1,29; 95% ДИ 1,04–1,60; $p=0,02$; $I^2=42\%$) при использовании модели фиксированного эффекта. Публикационного смещения при визуальной оценке воронкообразной диаграммы не было. При исключении каждого из исследований по отдельности значимость как усиливалась ($p=0,002$ при исключении H. Kelbaek и соавт., 2016) [8], так и пропадала ($p>0,05$). Отдельный анализ нерандомизированных исследований также характеризовался значимой разницей во встречаемости МАСЕ среди исследуемых групп с преимуществом у методики ОСКА (ОШ 1,67;

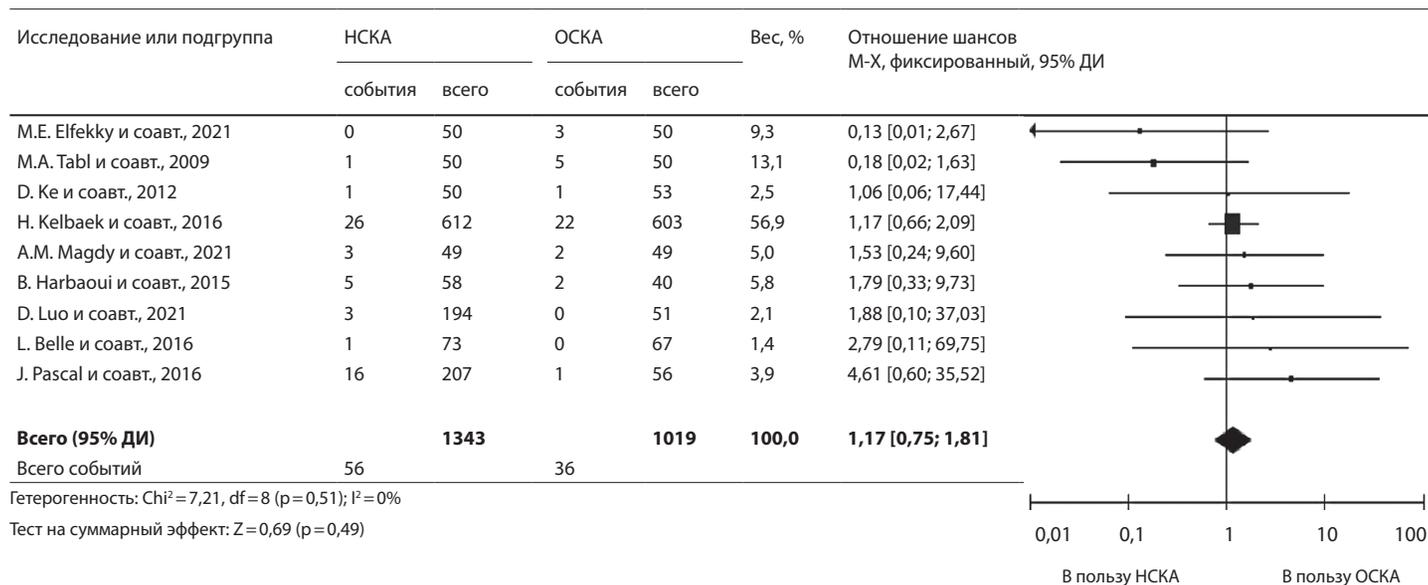


Рис. 9. Показатели встречаемости сердечно-сосудистой смертности в группах немедленного и отсроченного стентирования коронарных артерий; ДИ – доверительный интервал, М-Х – тест Мантеля – Хензеля, НСКА – немедленное стентирование коронарных артерий, ОСКА – отсроченное стентирование коронарных артерий

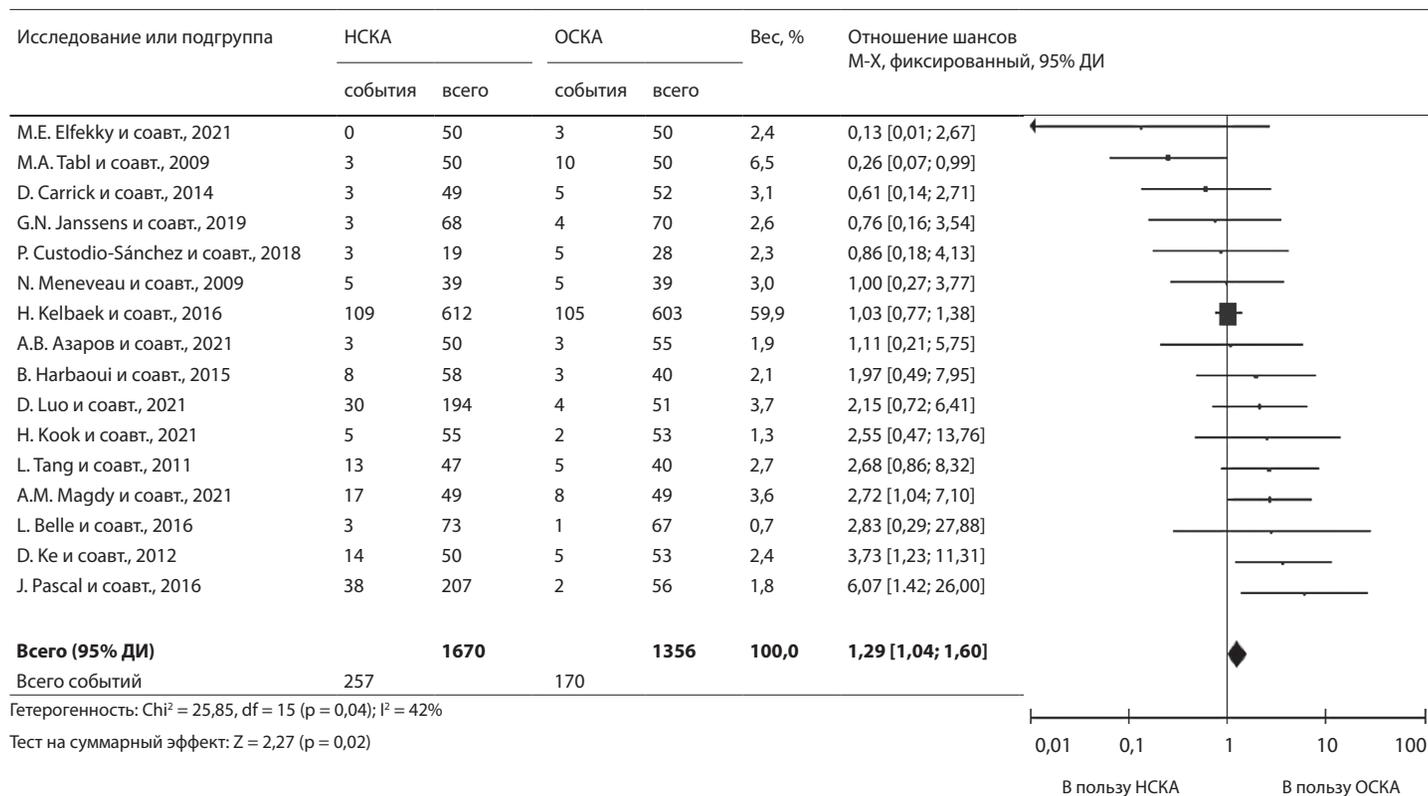


Рис. 10. Показатели встречаемости МАСЕ в группах немедленного и отсроченного стентирования коронарных артерий; ДИ – доверительный интервал, М-Х – тест Мантеля – Хензеля, НСКА – немедленное стентирование коронарных артерий, ОСКА – отсроченное стентирование коронарных артерий

95% ДИ 1,14–2,47; $p = 0,009$; $I^2 = 49\%$), что не было отмечено при анализе рандомизированных исследований (ОШ 1,13; 95% ДИ 0,87–1,47; $p = 0,36$;

$I^2 = 17\%$). При проведении анализа среди исследований с критерием включения первичного ЧКВ ($n = 12$; 2665 пациентов) эффект сохранялся

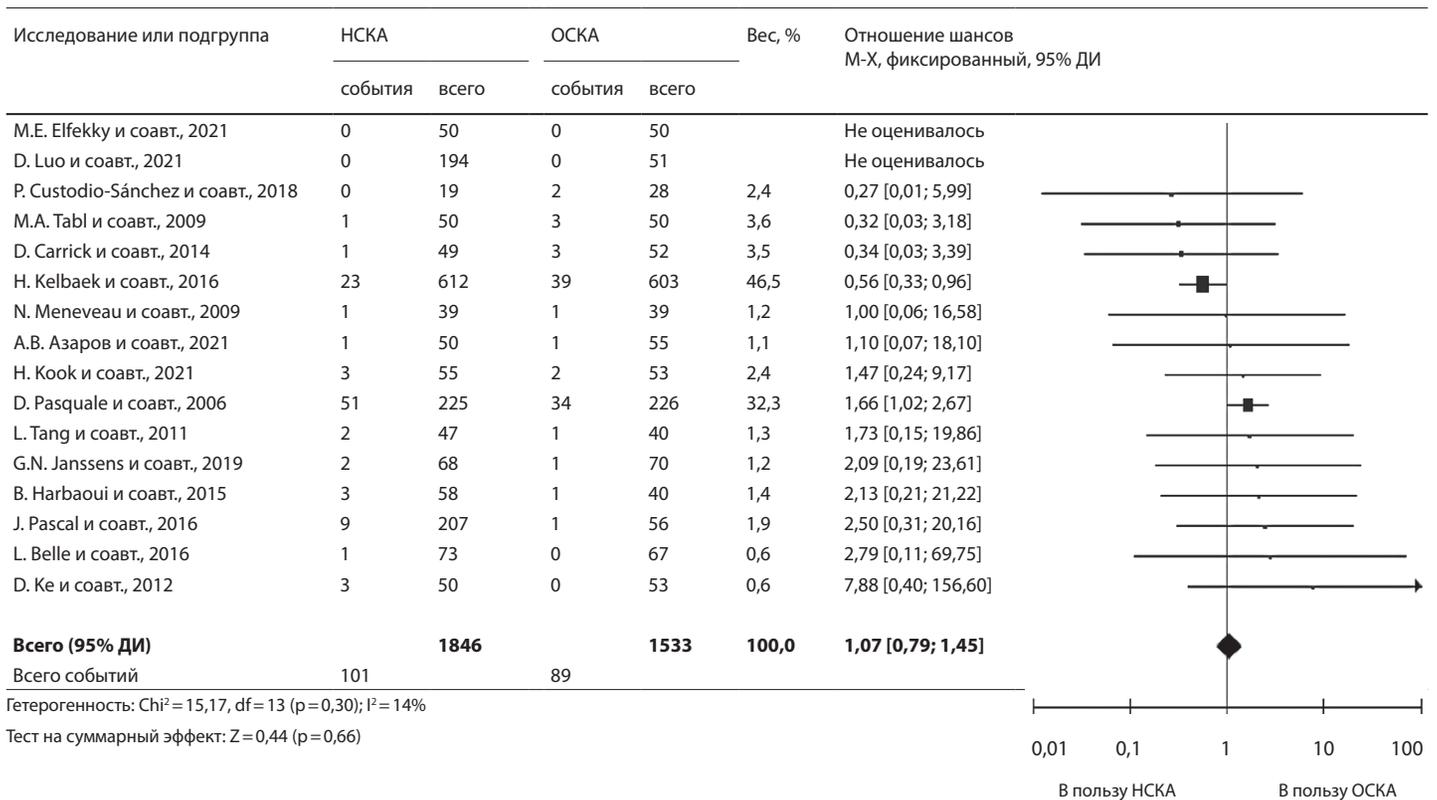


Рис. 11. Показатели необходимости в повторной реваскуляризации сосуда в группах немедленного и отсроченного стентирования коронарных артерий; ДИ – доверительный интервал, М-Х – тест Мантеля – Хензеля, НСКА – немедленное стентирование коронарных артерий, ОСКА – отсроченное стентирование коронарных артерий

значимым (ОШ 1,31; 95% ДИ 1,04–1,64; $p = 0,02$; $I^2 = 55\%$), в первую очередь при анализе исследований ($n = 10$; 1187 пациентов) с ближайшими и среднеотдаленными результатами (ОШ 1,60; 95% ДИ 1,08–2,36; $p = 0,02$; $I^2 = 45\%$) (период наблюдения – до выписки из ЛПУ и ≤ 12 месяцев). При анализе исследований среди первичного ЧКВ с более длительным периодом наблюдения (≥ 42 месяца, $n = 3$) выявлялся незначимый эффект ($p = 0,29$). В дальнейшем при проведении анализа среди исследований ($n = 12$), в том числе 3 рандомизированных, общей выборкой в 1474 пациента с изначальным выраженным тромбозом коронарных артерий ($\text{TTG} \geq 3$; критерий включения или средний изначальный $\text{TTG} \geq 3$), сравниваемых групп, разница в снижении МАСЕ стала более значимой (ОШ 1,83; 95% ДИ 1,28–2,62; $p = 0,0009$; $I^2 = 41\%$). Наиболее значимый клинический эффект в снижении МАСЕ наблюдался в исследованиях ($n = 5$; 656 пациентов) с высокой изначальной тромботической нагрузкой ($\text{TTG} \geq 3$) и средним промежутком до повторного вмешательства от 4 до 7 дней (ОШ 3,15; 95% ДИ 1,86–5,32; $p < 0,0001$; $I^2 = 0\%$).

Наблюдалась обратная тенденция с преимуществом в группе НСКА при анализе исследований с высокой изначальной тромботической нагрузкой ($\text{TTG} \geq 3$) и средним периодом до повторного вмешательства 48 часов или меньше (ОШ 0,60; 95% ДИ 0,30–1,19; $p = 0,14$; $I^2 = 20\%$).

Повторная реваскуляризация сосуда

Согласно результатам, не было обнаружено разницы в необходимости повторной реваскуляризации сосуда при анализе всех исследований (ОШ 1,07; 95% ДИ 0,79–1,45; $p = 0,66$; $I^2 = 14\%$) (рис. 11). Эффект не менялся при анализе рандомизированных и нерандомизированных исследований ($p > 0,05$). При визуальной оценке воронкообразной диаграммы отмечалось некоторое публикационное смещение.

Повторный инфаркт миокарда

При анализе результатов всех исследований между группами НСКА и ОСКА не было значимой разницы во встречаемости повторного инфаркта миокарда (ОШ 1,28; 95% ДИ 0,95–1,73; $p = 0,10$; $I^2 = 0\%$), с тенденцией к клиническому

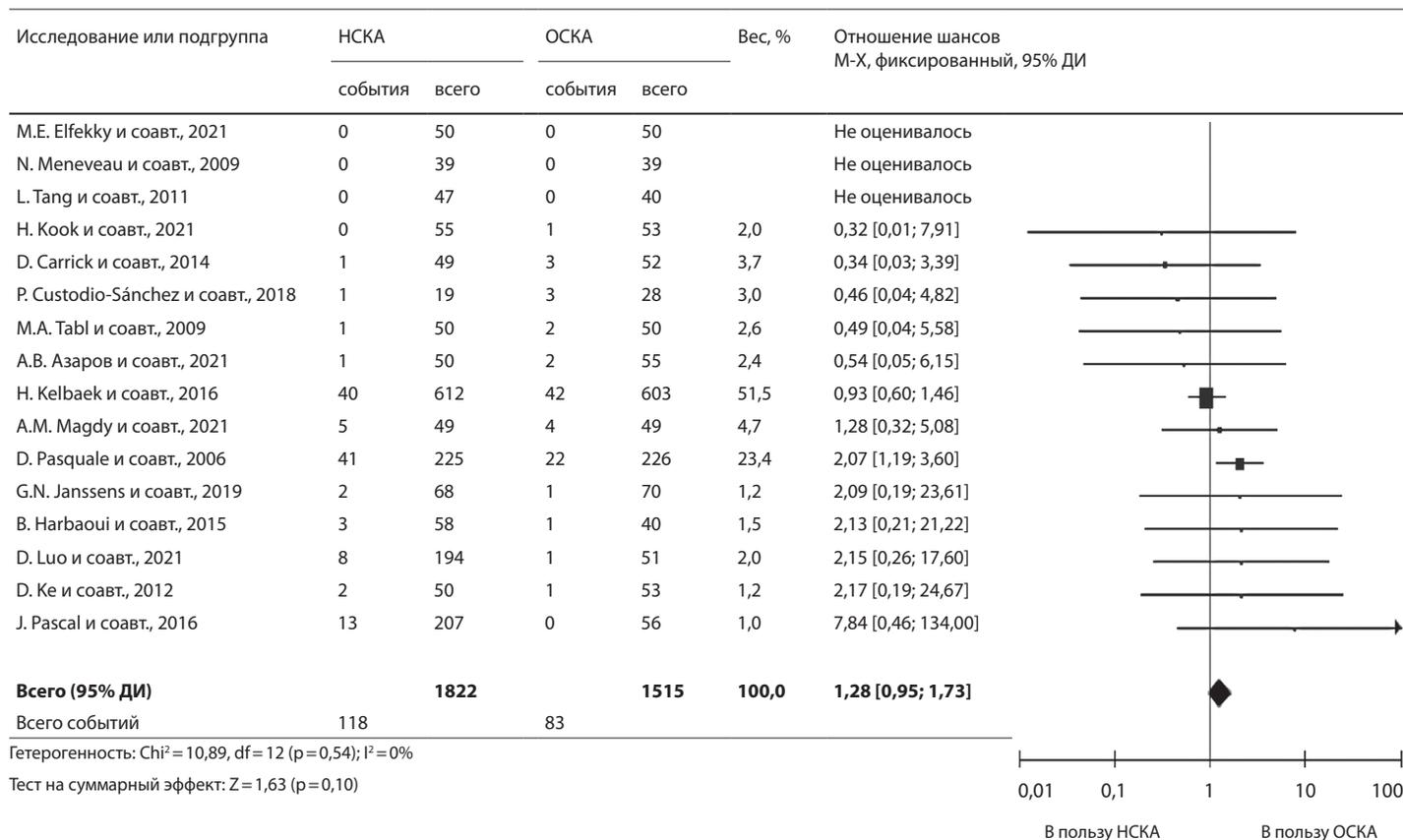


Рис. 12. Показатели встречаемости повторного инфаркта миокарда в группах немедленного и отсроченного стентирования коронарных артерий; ДИ – доверительный интервал, М-Х – тест Мантеля – Хензеля, НСКА – немедленное стентирование коронарных артерий, ОСКА – отсроченное стентирование коронарных артерий

преимущество групп ОСКА (рис. 12). При исключении самого крупного исследования (H. Kelbaek и соавт. 2016) [8] эффект становился значимым ($p = 0,02$). Эффект был устойчив при анализе рандомизированных ($p = 0,20$) и нерандомизированных ($p = 0,26$) исследований. При оценке воронкообразной диаграммы смещения не наблюдалось.

Резолюция сегмента ST > 70%

В анализ данной конечной точки были включены 639 пациентов из 6 исследований (рис. 13). Согласно полученным данным, не было замечено разницы при анализе резолюции сегмента ST > 70% между подгруппами (ОШ 1,19; 95% ДИ 0,56–2,55; $p = 0,65$), использовалась модель случайных эффектов ($I^2 = 78\%$). При визуальной оценке воронкообразной диаграммы отмечено некоторое публикационное смещение. При анализе рандомизированных и нерандомизированных исследований эффект не изменялся ($p > 0,05$).

Фракция выброса левого желудочка в отсроченном периоде

При анализе фракции выброса левого желудочка в отсроченном периоде учтены данные 8 исследований с общей выборкой в 1948 человек (рис. 14). Согласно результатам, в группах ОСКА выражена тенденция к значимости выявления больших значений фракции выброса левого желудочка в отсроченном периоде (ОШ -0,79; 95% ДИ -1,61 – -0,04; $p = 0,06$; $I^2 = 36\%$). При визуальном анализе воронкообразной диаграммы наблюдалась асимметричность. При исключении из анализа исследований G.N. Janssens и соавт. (2019) [11], P. Di Pasquale и соавт. (2006) [12] или D. Luo и соавт. (2021) [16] эффект становился достоверным ($p < 0,05$). Результат сохранялся при анализе как рандомизированных исследований ($p = 0,06$), так и нерандомизированных ($p = 0,68$).

Обсуждение

Феномен no-reflow обладает сложным многокомпонентным патогенезом, среди частей которого

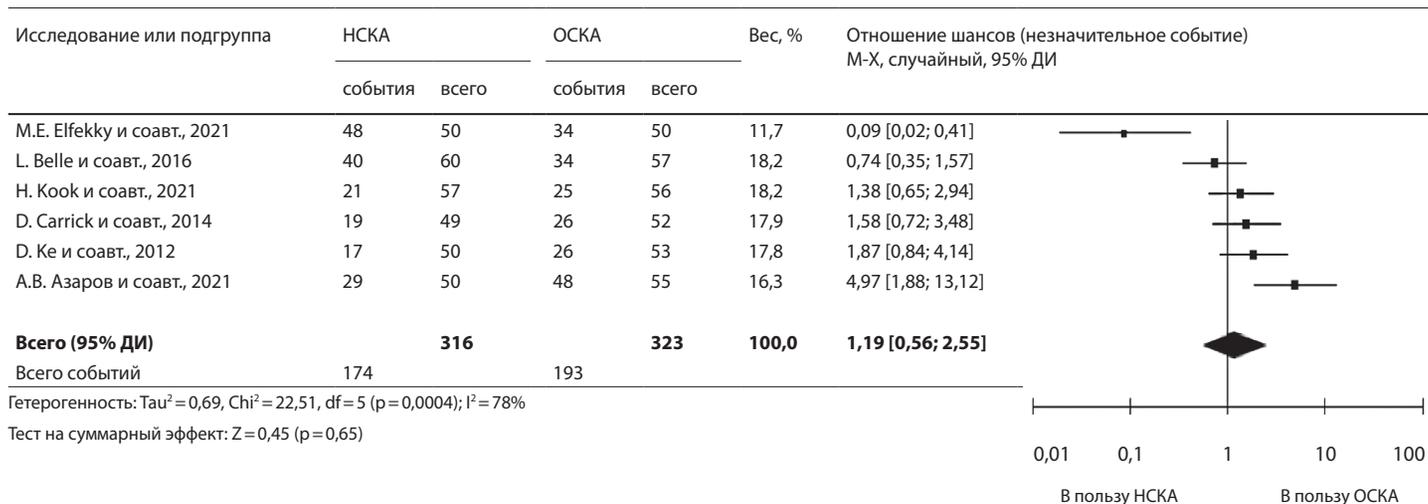


Рис. 13. Показатели резольции сегмента ST в группах немедленного и отсроченного стентирования коронарных артерий; ДИ – доверительный интервал, М-Х – тест Мантеля – Хензеля, НСКА – немедленное стентирование коронарных артерий, ОСКА – отсроченное стентирование коронарных артерий



Рис. 14. Показатели фракции выброса левого желудочка в отсроченном периоде в группах немедленного и отсроченного стентирования коронарных артерий; IV – метод обратной дисперсии, ДИ – доверительный интервал, НСКА – немедленное стентирование коронарных артерий, ОСКА – отсроченное стентирование коронарных артерий

выделяют дистальную эмболизацию, ишемически-реперфузионное повреждение, индивидуальную предрасположенность. Согласно результатам крупного метаанализа, коронарный тромбоз по шкале TIMI ≥ 4 и изначальный кровоток TIMI ≤ 1 выступают наиболее значимыми факторами развития феномена no-reflow [26]. Кроме того, увеличение поверхности (p = 0,006) и объема (p = 0,002) извлеченного тромба при тромбаспирации статистически значимо коррелирует с риском развития данного феномена [27]. Вышеуказанные выводы согласуются с результатами нашего исследования, согласно

которому клиническое преимущество (MACE) методики отсроченного стентирования при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST достигается в исследованиях с высоким уровнем изначальной тромботической нагрузки TTG ≥ 3, что может служить основой для рекомендаций лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у выбранных пациентов с лучшими клиническими исходами.

Ограничения исследования

К потенциальным ограничениям данного исследования можно отнести:



1. Включение в метаанализ нерандомизированных исследований, что могло повлиять на результат.
2. Различия в протоколах включенных исследований, в том числе различия в восстановлении кровотока (TIMI-3 или TIMI-2–3) при первичном вмешательстве.
3. Различная длительность периода до повторного вмешательства в группах ОСКА среди представленных исследований также могла внести искажения в полученный результат.

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Участие авторов

А.В. Азаров – разработка дизайна исследования, поиск литературы, написание и редактирование текста; М.Г. Глезер, А.С. Журавлев, А.М. Бабунашвили – поиск литературы, анализ статей на предмет общего риска смещения с помощью программ RoB 2 tool и ROBINS-1 tool, написание и редактирование текста, статистическая обработка

Заключение

Отсроченное стентирование коронарных артерий – эффективный метод профилактики no-reflow. У пациентов с выраженным коронарным тромбозом TTG ≥ 3 при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST методика отсроченного стентирования коронарной артерии с промежуток до повторного вмешательства в 4–7 дней снижает вероятность MACE по сравнению со стандартным методом немедленного стентирования инфаркт-ответственной коронарной артерии. ©

результатов; С.П. Семитко и И.Р. Рафаели – разработка дизайна исследования, написание и редактирование текста; И.А. Ковальчук – поиск литературы, написание и редактирование текста; И.Х. Камолов – поиск литературы, анализ статей на предмет общего риска смещения с помощью программ RoB 2 tool и ROBINS-1 tool, написание и редактирование текста; Д.З. Масаева – анализ статей на предмет общего риска смещения с помощью программ RoB 2 tool и ROBINS-1 tool, написание и редактирование текста; Д.Г. Иоселиани – разработка дизайна исследования, написание и редактирование текста, организационная помощь. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

1. Durante A, Camici PG. Novel insights into an "old" phenomenon: the no reflow. *Int J Cardiol.* 2015;187:273–280. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.359.
2. Ndrepepa G, Tiroch K, Fusaro M, Keta D, Seyfarth M, Byrne RA, Pache J, Alger P, Mehilli J, Schömig A, Kastrati A. 5-year prognostic value of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(21):2383–2389. doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.054.
3. Choo EH, Kim PJ, Chang K, Ahn Y, Jeon DS, Lee JM, Kim DB, Her SH, Park CS, Kim HY, Yoo KD, Jeong MH, Seung KB. The impact of no-reflow phenomena after primary percutaneous coronary intervention: a time-dependent analysis of mortality. *Coron Artery Dis.* 2014;25(5):392–398. doi: 10.1097/MCA.000000000000108.
4. Resnic FS, Wainstein M, Lee MK, Behrendt D, Wainstein RV, Ohno-Machado L, Kirshenbaum JM, Rogers CD, Popma JJ, Piana R. No-reflow is an independent predictor of death and myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J.* 2003;145(1):42–46. doi: 10.1067/mhj.2003.36.
5. Harrison RW, Aggarwal A, Ou FS, Klein LW, Rumsfeld JS, Roe MT, Wang TY; American College of Cardiology National Cardiovascular Data Registry. Incidence and outcomes of no-reflow phenomenon during percutaneous coronary intervention among patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2013;111(2):178–184. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.09.015.
6. Choo E. Long-term prognostic impact of no-reflow phenomenon after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2013;128 (Suppl 22):A15199.
7. Isaaz K, Robin C, Cerisier A, Lamaud M, Richard L, Da Costa A, Sabry MH, Gerenton C, Blanc JL. A new approach of primary angioplasty for ST-elevation acute myocardial infarction based on minimalist immediate mechanical intervention. *Coron Artery Dis.* 2006;17(3):261–269. doi: 10.1097/00019501-200605000-00010.
8. Kelbæk H, Høfsten DE, Køber L, Helqvist S, Kløvgaard L, Holmvang L, Jørgensen E, Pedersen F, Saunamäki K, De Backer O, Bang LE, Kofoed KF, Lønborg J, Ahtarovski K, Vejlsstrup N, Bøtker HE, Terkelsen CJ, Christiansen EH, Ravkilde J, Tilsted HH, Villadsen AB, Aarøe J, Jensen SE, Raungaard B, Jensen LO, Clemmensen P, Grande P, Madsen JK, Torp-Pedersen C, Engstrøm T. Deferred versus conventional stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (DANAMI 3-DEFER): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10034):2199–2206. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30072-1.
9. Belle L, Motreff P, Mangin L, Rangé G, Marcaggi X, Marie A, Ferrier N, Dubreuil O, Zemmour G, Souteyrand G, Caussin C, Amabile N, Isaaz K, Dauphin R, Koning R, Robin C, Faurie B, Bonello L, Champin S, Delhaye C, Cuilleret F, Mewton N, Genty C, Viallon M, Bosson JL, Croisille P; MIMI Investigators. Comparison of Immediate with Delayed Stenting Using the Minimalist Immediate Mechanical Intervention Approach in Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: The MIMI Study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9(3):e003388. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003388. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003388.
10. Carrick D, Oldroyd KG, McEntegart M, Haig C, Petrie MC, Eteiba H, Hood S, Owens C, Watkins S, Layland J, Lindsay M, Peat E, Rae A, Behan M, Sood A, Hillis WS, Mordi I, Mahrous A, Ahmed N, Wilson R, Lasalle L, Généreux P, Ford I, Berry C. A randomized trial of deferred stenting versus immediate stenting to prevent no- or slow-reflow in acute ST-segment elevation myocardial infarction (DEFER-STEMI). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(20):2088–2098. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.530.
11. Janssens GN, van der Hoeven NW, Lemkes JS, Everaars H, van de Ven PM, Marques KMJ, Nap A, van Leeuwen MAH, Appelman Y, Knaapen P, Verouden NJW, Allaart CP, Brinckman SL, Saraber CE, Plomp KJ, Timmer JR, Kedhi E, Hermanides RS, Meuwissen M, Schaap J, van der Weerd AP, van Rossum AC, Nijveldt R, van Royen N. 1-Year Outcomes of Delayed Versus Immediate Intervention in Patients With Transient ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12(22):2272–2282. doi: 10.1016/j.jcin.2019.07.018.
12. Di Pasquale P, Cannizzaro S, Parrinello G, Giambanco F, Vitale G, Fasullo S, Scalzo S, Ganci F, La Manna N, Sarullo F, La Rocca G, Paterna S. Is delayed facilitated percutaneous coronary intervention better than immediate in

- reperfused myocardial infarction? Six months follow up findings. *J Thromb Thrombolysis*. 2006;21(2):147–157. doi: 10.1007/s11239-006-5733-z.
13. Magdy AM, Demitry SR, Hasan-Ali H, Zaky M, Abd El-Hady M, Abdel Ghany M. Stenting deferral in primary percutaneous coronary intervention: exploring benefits and suitable interval in heavy thrombus burden. *Egypt Heart J*. 2021;73(1):78. doi: 10.1186/s43044-021-00203-3.
14. Kook H, Lee HJ, Kim MN, Yu CW, Kim JS, Joo HJ, Park JH, Hong SJ, Kim TH, Jang HJ, Park JS, Choi RK, Choi YJ, Kim YM, Lim DS, Ro YM. Effects of deferred versus immediate stenting on left ventricular function in patients with ST elevation myocardial infarction. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(28):e26598. doi: 10.1097/MD.00000000000026598.
15. Азаров АВ, Семитко СП, Журавлев АС, Иоселиани ДГ, Камолов ИХ, Мельниченко ИС, Захарова ОВ, Пузин СН, Ковальчук ИА. Роль отсроченного эндоваскулярного вмешательства у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным тромбозом инфаркт-ответственной коронарной артерии в профилактике развития феномена “slow/no-reflow”. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2761. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2761. [Azarov AV, Semitko SP, Zhuravlev AS, Ioseliani DG, Kamolov IK, Melnichenko IS, Zakharova OV, Puzin SN, Kovalchuk IA. [Delayed endovascular surgery in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction due to massive culprit arterial thrombosis in the prevention of slow/no-reflow phenomenon]. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2761. Russian. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2761.]
16. Luo D, Hu X, Sun S, Wang C, Yang X, Ye J, Guo X, Xu S, Sun B, Dong H, Zhou Y. The outcomes in STEMI patients with high thrombus burden treated by deferred versus immediate stent implantation in primary percutaneous coronary intervention: a prospective cohort study. *Ann Transl Med*. 2021;9(7):573. doi: 10.21037/atm-21-1130.
17. Pascal J, Veugeois A, Slama M, Rahal S, Belle L, Caussin C, Amabile N. Delayed Stenting for ST-Elevation Acute Myocardial Infarction in Daily Practice: A Single-Centre Experience. *Can J Cardiol*. 2016;32(8):988–995. doi: 10.1016/j.cjca.2015.09.015.
18. Harbaoui B, Courand PY, Besnard C, Dauphin R, Cassar E, Lantelme P. Deferred vs immediate stenting in ST elevation myocardial infarction: Potential interest in selected patients. *Presse Med*. 2015;44(11):e331–e339. doi: 10.1016/j.lpm.2015.06.013.
19. Ke D, Zhong W, Fan L, Chen L. Delayed versus immediate stenting for the treatment of ST-elevation acute myocardial infarction with a high thrombus burden. *Coron Artery Dis*. 2012;23(7):497–506. doi: 10.1097/MCA.0b013e328358a5ad.
20. Tang L, Zhou SH, Hu XQ, Fang ZF, Shen XQ. Effect of delayed vs immediate stent implantation on myocardial perfusion and cardiac function in

The role of deferred stenting in the treatment of ST-elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis

A.V. Azarov^{1,2} • M.G. Glezer¹ • A.S. Zhuravlev^{1,2} • A.M. Babunashvili¹ • S.P. Semitko¹ • I.R. Rafaeli¹ • I.A. Kovalchuk² • I.Kh. Kamolov¹ • D.Z. Masaeva¹ • D.G. Ioseliani¹

Background: There have been a big number of studies assessing the efficacy of delayed coronary artery stenting (DCAS) in the prevention of no-reflow microvasculature injury compared to the standard immediate coronary artery stenting (ICAS) in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). However, the results of these studies are contradictory in a lot of ways.

Aim: To summarize studies on the assessment of DCAS in the prevention of no-reflow compared to the standard ICAS.

Materials and methods: We performed a systematic literature search in PubMed, Google Scholar, and eLIBRARY.RU databases. The analysis included 17 studies with a total sample of 3505 patients. The comparative analysis included angiography-based endpoints – prevalence of no-reflow (thrombolysis in myocardial infarction, TIMI <3 and myocardial blush grade, MBG <2, corrected TIMI frame count, CTFC) and clinical endpoints of all-cause mortality, cardiovascular mortality, major adverse cardiac events (MACE), recurrent myocardial infarction and recurrent revascularization. In addition, the analysis included the assessment of ST-elevation resolution, left ventricular ejection fraction values in the delayed post-intervention period and between-group differences.

Results: The no-reflow phenomenon was significantly less frequent in the DCAS groups for the following parameters: epicardial flow TIMI <3 (odds ratio (OR) 2.00; 95% confidence interval (CI) 1.49–2.69; $p < 0.00001$; $I^2 = 16\%$), myocardial perfusion MBG <2 (OR 4.69; 95% CI 1.98–11.14; $p = 0.0005$; $I^2 = 59\%$), CTFC (mean difference (MD) 10.29; 95% CI 0.96–19.62; $p = 0.03$; $I^2 = 96\%$). The analysis of secondary endpoints showed that MACE were less frequent in the DCAS groups (OR 1.29; 95% CI 1.04–1.60; $p = 0.02$; $I^2 = 42\%$), the difference becoming more significant in the studies with high initial thrombotic burden (TTG ≥ 3) (OR 1.83; 95% CI 1.28–2.62; $p = 0.0009$; $I^2 = 41\%$). The most clinically significant decrease of the MACE rate was found in 5 studies ($n = 656$) with high initial thrombotic burden (TTG ≥ 3) and mean time to repeated intervention from 4 to 7 days (OR 3.15; 95% CI 1.86–5.32; $p < 0.0001$; $I^2 = 0\%$). The reverse trend for a benefit in the ICAS group was observed in the studies with a high initial thrombotic burden (TTG ≥ 3) and mean time to recurrent intervention of ≤ 48 hours (OR 0.60; 95% CI 0.30–1.19; $p = 0.14$; $I^2 = 20\%$). The ICAS and DCAS groups did not differ in overall mortality ($p = 0.31$), cardiovascular mortality ($p = 0.66$), and ST resolution of $> 70\%$ ($p = 0.65$). In the DCAS groups, there was an obvious trend to

lower incidence of recurrent myocardial infarction (OR 1.28; 95% CI 0.95–1.73; $p = 0.10$; $I^2 = 0\%$), as well as to higher myocardial mass during the deferred analysis of left ventricular ejection fraction (OR -0.79; 95% CI -1.61 – -0.04; $p = 0.06$; $I^2 = 36\%$).

Conclusion: Deferred coronary artery stenting is an effective method for prevention of no-reflow. In patients with extended coronary thrombosis (TTG ≥ 3) and STEMI, the DCAS technique with time to recurrent intervention of 4 to 7 days decreases the probability of MACE compared to that with immediate stenting of the index coronary artery.

Key words: deferred stenting, no-reflow, immediate stenting, meta-analysis, ST-segment elevation myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, thrombus burden, distal embolization

For citation: Azarov AV, Glezer MG, Zhuravlev AS, Babunashvili AM, Semitko SP, Rafaeli IR, Kovalchuk IA, Kamolov IKh, Masaeva DZ, Ioseliani DG. The role of deferred stenting in the treatment of ST-elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Almanac of Clinical Medicine*. 2022;50(2):77–93. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-018.

Received 24 May 2022; revised 3 June 2022; accepted 9 June 2022; published online 12 July 2022



- patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous intervention with thrombus aspiration. *Can J Cardiol.* 2011;27(5):541–547. doi: 10.1016/j.cjca.2011.03.001.
21. Meneveau N, Séronde MF, Descotes-Genon V, Dutheil J, Chopard R, Ecartot F, Briand F, Bernard Y, Schiele F, Bassand JP. Immediate versus delayed angioplasty in infarct-related arteries with TIMI III flow and ST segment recovery: a matched comparison in acute myocardial infarction patients. *Clin Res Cardiol.* 2009;98(4):257–264. doi: 10.1007/s00392-009-0756-z.
 22. Custodio-Sánchez P, Damas-De Los Santos F, Peña-Duque MA, Coutiño-Castelán D, Arias-Sánchez E, Abundes-Velasco A, Castro-Alvarado O, Colon-Arias FA, Alvarenga-Fajardo C, Hernández-Fonseca C, Rodríguez-Barriga E, Hernández-Padilla A. Stent diferido versus inmediato en pacientes con infarto de miocardio ST elevado y alta carga de trombo residual reclasificado en la lesión culpable [Deferred versus immediate stenting in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and residual large thrombus burden reclassified in the culprit lesion]. *Arch Cardiol Mex.* 2018;88(5):432–440. Spanish. doi: 10.1016/j.acmx.2018.03.002.
 23. Tabl MA, El-Rabbat KE, El-keshk ES, Gharib GM. Deferred stent implantation in patients with ST segment elevation myocardial infarction with high thrombus burden. *J Cardiovasc Med Cardiol.* 2019;6(1):001–005. doi: 10.17352/2455-2976.000080.
 24. Elfekky ME, Othman KS, Rifaie OA, Yahia M. Possible Advantages of Deferred Percutaneous Coronary Intervention in ST-Elevation Myocardial Infarction Patients With Moderate-to-High Thrombus Burden. *Iranian Heart Journal.* 2021;22(1):26–32.
 25. Kim JS, Lee HJ, Woong YuC, Kim YM, Hong SJ, Park JH, Choi RK, Choi YJ, Park JS, Kim TH, Jang HJ, Joo HJ, Cho SA, Ro YM, Lim DS. INNOVATION Study (Impact of Immediate Stent Implantation Versus Deferred Stent Implantation on Infarct Size and Microvascular Perfusion in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction). *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9(12):e004101. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004101.
 26. Fajar JK, Heriansyah T, Rohman MS. The predictors of no reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with ST elevation myocardial infarction: A meta-analysis. *Indian Heart J.* 2018;70 Suppl 3(Suppl 3):S406–S418. doi: 10.1016/j.ihj.2018.01.032.
 27. Karagiannidis E, Papazoglou AS, Sofidis G, Chatzinikolaou E, Keklikoglou K, Panteris E, Kartas A, Stalikas N, Zegkos T, Girtovitis F, Moysidis DV, Stefanopoulos L, Koupidis K, Hadjimiltiades S, Giannakoulas G, Arvanitidis C, Michaelsson JS, Karvounis H, Sianos G. Micro-CT-Based Quantification of Extracted Thrombus Burden Characteristics and Association With Angiographic Outcomes in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: The QUEST-STEMI Study. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:646064. doi: 10.3389/fcvm.2021.646064.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contributions

A.V. Azarov, design of the study, search of literature, text writing and editing; M.G. Glezer, A.S. Zhuravlev and A.M. Babunashvili, search of literature, analysis of the publication for the overall bias risk with RoB 2 and ROBINS-1 tool software, statistical analysis, text writing and editing; S.P. Semitko and I.R. Rafaeli, design of the study, text writing and editing; I.A. Kovalchuk, search of literature, text writing and editing; I.Kh. Kamolov, search of literature, analysis of the publication for the overall bias risk with RoB 2 and ROBINS-1 tool software, text writing and editing; D.Z. Masaeva, analysis of the publication for the overall bias risk with RoB 2 and ROBINS-1 tool software, text writing and editing; D.G. Ioseliani, design of the study, text writing and editing, organizational assistance. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Alexey V. Azarov – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Interventional Cardioangiology, Institute of Professional Education¹; Leading Research Fellow, Head of Department of Endovascular Treatment of Cardiovascular Diseases and Disorders²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7061-337X> ✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel: +7 (926) 103 76 26. E-mail: azarov_al@mail.ru

Maria G. Glezer – MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology, Functional Diagnostics and Ultrasound Diagnostics, Institute of Clinical Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0995-1924>. E-mail: cardiolog@inbox.ru

Andrey S. Zhuravlev – Resident, Chair of Interventional Cardioangiology, Institute of Professional Education¹; Junior Research Fellow, Department of X-ray Endovascular Surgery²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9130-707X>. E-mail: zhuravlev_and@inbox.ru

Avtandil M. Babunashvili – MD, PhD, Professor, Chair of Interventional Cardioangiology, Institute of Professional Education¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2269-7059>. E-mail: avtandil.babunashvili@gmail.com

Sergey P. Semitko – MD, PhD, Professor, Chair of Interventional Cardioangiology, Institute of Professional Education; Director, Scientific and Practical Center for Interventional Cardioangiology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1268-5145>. E-mail: semitko@mail.ru

Ionatan R. Rafaeli – MD, PhD, Cardiovascular Surgeon, Scientific and Practical Center for Interventional Cardioangiology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0495-2645>. E-mail: rafaeli50@yandex.ru

Il'ya A. Kovalchuk – MD, PhD, Head of Department of Angiography; Senior Research Fellow, Department of X-ray Endovascular Surgery²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6834-6150>. E-mail: kovalchuk_ilya@mail.ru

Imomali Kamolov – Postgraduate Student, Chair of Interventional Cardioangiology, Institute of Professional Education; Physician, Department of X-ray Endovascular Diagnostics and Treatment, Scientific and Practical Center for Interventional Cardioangiology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8148-6510>. E-mail: kamolovimomali@yandex.ru

Danizat Z. Masaeva – Resident, Chair of Interventional Cardioangiology, Institute of Professional Education¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6602-2438>. E-mail: danizat.m@gmail.com

David G. Ioseliani – MD, PhD, Member of Russ. Acad. Sci., Head of Chair of Interventional Cardioangiology, Institute of Professional Education¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6425-7428>. E-mail: davidgi@mail.ru

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation

²Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Оригинальная статья

Влияние клиничко-анамнестических факторов и антитромботической терапии на прогноз у пациентов с фибрилляцией предсердий и инфарктом миокарда

Переверзева К.Г.¹ • Агальцова Н.П.² • Тишкина И.Е.² • Шопина К.С.² • Косолапова Ю.О.² • Фиголь А.К.² • Якушин С.С.¹

Переверзева Кристина Геннадьевна – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6141-8994>

✉ 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9, Российская Федерация. Тел.: +7 (920) 994 55 58.
E-mail: pereverzevakg@gmail.com

Агальцова Наталья Петровна – врач кардиологического отделения для больных с острым инфарктом миокарда с палатой интенсивной терапии²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2344-4558>.
E-mail: agaltsow.ewg@yandex.ru

Тишкина Ирина Евгеньевна – врач кардиологического отделения для больных с острым инфарктом миокарда с палатой интенсивной терапии²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2604-1033>.
E-mail: irina.tishkina@mail.ru

Шопина Кристина Сергеевна – врач кардиологического отделения для больных с острым инфарктом миокарда с палатой интенсивной терапии²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1051-5414>.
E-mail: krisstina@live.ru

Косолапова Юлия Олеговна – врач кардиологического отделения для больных с острым инфарктом миокарда с палатой интенсивной терапии²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2094-6242>.
E-mail: yu.kuzina@yandex.ru

Фиголь Алена Константиновна – заведующая кардиологическим отделением для больных с острым инфарктом миокарда с палатой интенсивной терапии²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9273-6717>.
E-mail: alenafigol@yandex.ru

Якушин Сергей Степанович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1394-3791>.
E-mail: ssyakushin@yandex.ru

Цель – оценить влияние клиничко-анамнестических факторов и назначенной антитромботической терапии на прогноз у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) неклапанной этиологии, госпитализированных в кардиологический стационар по поводу инфаркта миокарда (ИМ).

Материал и методы. Проведено ретро-проспективное исследование. В его ретроспективную часть в 2018–2019 гг. было включено 256 пациентов с ФП и ИМ, в том числе мужчин – 55,8% (n=143). Медиана возраста составила 71,0 [65,0; 79,3] года. По данным историй болезни были оценены клиничко-анамнестические характеристики пациентов и особенности антитромботической терапии. В рамках проспективной части исследования через 19 [13; 25] месяцев после индексного события (ИМ) с пациентами или их родственниками осуществлялся телефонный контакт с целью оценки жизненного статуса пациента, а также регистрации частоты развития нефатальных ИМ и мозговых инсультов. Контакт удалось установить с 253 пациентами. Полнота охвата выборки – 99,0%.

Результаты. За время наблюдения после выписки из стационара умерло 29,6% (n=75) пациентов, 40,7% (n=103) пациентов достигли комбинированной конечной точки (ККТ), включившей смертельные исходы, нефатальные ИМ и мозговые инсульты.

Умершие пациенты по сравнению с выжившими были старше – 77,0 [62,0; 82,0] и 68,0 [62,0; 76,7] года соответственно (p < 0,001), среди них было меньше мужчин – 44,0 и 61,2% соответственно (p = 0,012). У них чаще встречались сахарный диабет 2-го типа – у 50,7% против 37,1% (p = 0,04), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе – у 24,0% против 8,4% (p < 0,001) и реже регистрировали стентирование коронарных артерий при индексном ИМ – у 48,0% против 64,0% (p < 0,001). Уровень креатинина сыворотки крови у умерших пациентов по сравнению с выжившими был

статистически значимо выше – 114,0 [95,0; 139,0] и 99,5 [85,0; 120,0] мкмоль/л соответственно (p < 0,001).

Пациенты, достигшие ККТ, по сравнению с больными, не достигшими ККТ, были старше – 75,0 [67,0; 81,0] и 65,0 [50,0; 82,0] года соответственно (p < 0,001), среди них было меньше мужчин – 48,5 и 61,3% (p = 0,045), больше пациентов, перенесших в прошлом ОНМК, – 20,4 и 8,0% (p = 0,005) и меньше пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий при индексном ИМ, – 52,4 и 66,0% соответственно (p < 0,03).

Статистически значимой связи частоты назначения антиагрегантов и оральных антикоагулянтов с исходами у пациентов с ФП и ИМ получено не было.

Заключение. У пациентов с ФП и ИМ более высокий риск смерти и достижения ККТ были значимо ассоциированы с факторами возраста и ОНМК в анамнезе. Назначение антиагрегантов и оральных антикоагулянтов в различных комбинациях не оказало значимого влияния на прогноз у данной группы больных, что, вероятно, связано с небольшой длительностью наблюдения и небольшим числом пациентов.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, инфаркт миокарда, прогноз, антитромботическая терапия, оральные антикоагулянты

Для цитирования: Переверзева КГ, Агальцова НП, Тишкина ИЕ, Шопина КС, Косолапова ЮО, Фиголь АК, Якушин СС. Влияние клиничко-анамнестических факторов и антитромботической терапии на прогноз у пациентов с фибрилляцией предсердий и инфарктом миокарда. Альманах клинической медицины. 2022;50(2):94–102. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-003.

Поступила 23.12.2021; доработана 25.01.2022; принята к публикации 14.02.2022; опубликована онлайн 10.03.2022

¹ ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9, Российская Федерация

² ГБУ РО «Областной клинический кардиологический диспансер»; 390026, г. Рязань, ул. Стройкова, 96, Российская Федерация



Проблема ведения пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), перенесших острый коронарный синдром, – одна из самых обсуждаемых в кардиологии [1]. Существует двунаправленная взаимосвязь между ФП и инфарктом миокарда (ИМ), то есть и ИМ может способствовать возникновению ФП, и ФП обуславливает возникновение ИМ [2]. Сочетание ФП и ИМ связано с повышенным риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, высоким риском развития повторного ИМ, а также увеличением частоты и продолжительности повторных госпитализаций [3]. Наличие у пациента других факторов риска неблагоприятного исхода еще более ухудшает прогноз.

В клинических рекомендациях по диагностике и лечению ФП к факторам, влияющим на выживаемость и сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с ФП, относят сахарный диабет (СД), артериальную гипертензию (АГ) [4], пожилой и старческий возраст пациента, при которых возрастает частота развития тромбоэмболических осложнений, в частности инсульта; подъем сегмента ST, при котором повышается риск развития повторного ИМ [5], а также хроническую сердечную недостаточность [6, 7].

Несмотря на то что данная группа пациентов имеет ряд неблагоприятных факторов, влияющих на прогноз, в арсенале врачей есть инструменты для его улучшения – это препараты антитромботического действия [6, 7]. Пероральные антикоагулянты показаны для предотвращения инсульта и системной эмболии у пациентов с ФП, но по сравнению с антиагрегантами они менее эффективны в отношении вторичной профилактики после острого коронарного синдрома и не предотвращают тромбоз стента [8]. В этой связи в целях профилактики повторных ишемических событий и тромбоэмболических осложнений у данной группы пациентов необходимо использование комбинации антитромботических препаратов [6, 7]. Однако назначение антитромботической терапии (АТТ) у пациентов с сочетанием ФП и ИМ представляет собой достаточно сложный вопрос, так как баланс риска и пользы при назначении антитромботических препаратов не до конца изучен [8, 9]. Косвенно это подтверждается фактом постоянного изменения раздела клинических рекомендаций, посвященного ведению данной группы пациентов [1]. Действующие клинические рекомендации не дают однозначного ответа на вопрос о длительности и составе АТТ,

но, по всей видимости, двойная АТТ, в состав которой входит оральные антикоагулянт (ОАК) и антиагрегант, предпочтительнее, чем тройная [1].

Данных об эффективности ОАК у пациентов с сочетанием ФП и ИМ в составе двойной (ОАК + антиагрегант) АТТ и тройной антитромботической терапии (ТАТ), полученных в реальной клинической практике, мало, поэтому представляется интересным изучение влияния АТТ в совокупности с другими клинико-анамнестическими факторами на прогноз у данной группы пациентов.

Цель исследования – оценить влияние клинико-анамнестических факторов и назначенной АТТ на прогноз у пациентов с ФП неклапанной этиологии, госпитализированных в кардиологический стационар по поводу ИМ.

Материал и методы

В ретро-проспективное исследование включались пациенты, поступившие в 2018–2019 гг. в один из крупных профильных центров г. Рязани, в котором оказывают высокотехнологическую медицинскую помощь пациентам с острой и хронической патологией сердечно-сосудистой системы, и имеющие на момент выписки из стационара заключительный диагноз ИМ в сочетании с ФП. В ходе ретроспективной части исследования изучали частоту и состав ААТ, назначаемой пациентам с сочетанием ФП и ИМ в стационаре. Источником информации о пациентах и получаемой ими лекарственной терапии служили истории болезней (медицинские карты стационарных больных). Более подробно эта часть исследования была описана ранее [10]. Всего в исследование было включено 256 пациентов. Медиана возраста составила 71,0 [65,0; 79,3] года. Мужчин было 55,8% (n=143). Структура ФП была следующей: пароксизмальную форму ФП регистрировали в 51,5% (n=132), персистирующую – в 26,2% (n=67), постоянную – в 22,3% (n=57) случаев.

Не менее чем через 12 месяцев от индексного события (ИМ) с пациентами или их родственниками осуществлялся телефонный контакт с целью оценки жизненного статуса пациента, а также регистрации частоты развития нефатальных ИМ и мозговых инсультов (МИ). Медиана времени до контакта составила 19 [13; 25] месяцев. Контакт удалось установить с 253 пациентами. Полнота охвата выборки – 99,0%. В зависимости от жизненного статуса пациенты были разделены на 2 группы: умершие (n=75) и выжившие

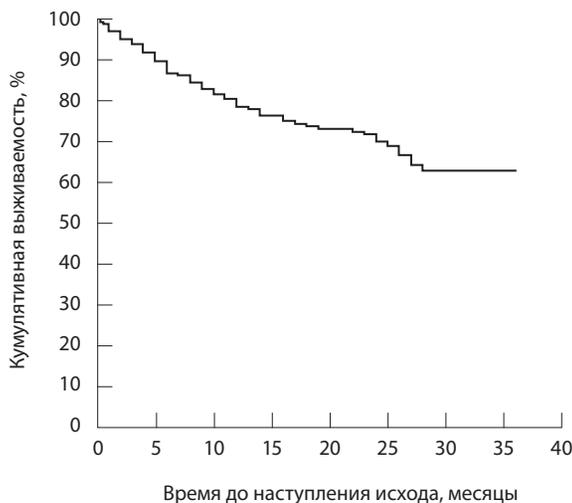


Рис. 1. Кумулятивная выживаемость пациентов

($n = 178$). Медиана возраста в группе умерших пациентов составила 77,0 [62,0; 82,0] года, в группе выживших – 68,0 [62,0; 76,7] года ($p < 0,001$). Мужчин в группе умерших было 44,0% ($n = 33$), в группе выживших – 61,2% ($n = 109$) ($p = 0,012$). В группе умерших причинами смерти в 97,4% случаев были сердечно-сосудистые заболевания. 42,7% ($n = 32$) умерли от повторного ИМ, еще 42,7% ($n = 32$) – от сердечной недостаточности, 12,0% ($n = 9$) – от МИ, по 1,3% ($n = 1$) – от рака и альвеолита. Данные о выживаемости пациентов отражены на рис. 1.

В исследовании была проанализирована комбинированная конечная точка (ККТ), объединившая произошедшие после индексного события смертельные исходы, нефатальные ИМ и МИ. При анализе ККТ больные были также разделены на 2 группы: группа 1 – пациенты, достигшие ККТ ($n_1 = 103$), группа 2 – пациенты, не достигшие ККТ ($n_2 = 150$). Медиана возраста в группе 1 составила 75,0 [67,0; 81,0] года, в группе 2 – 65,0 [50,0; 82,0] года ($p < 0,001$). Мужчин в группе 1 было 48,5% ($n = 50$), в группе 2 – 61,3% ($n = 92$) ($p = 0,045$). Данные о кумулятивном благоприятном прогнозе представлены на рис. 2.

Через 19 [13; 25] месяцев от индексного события (ИМ) в группах умерших и выживших, достигших и не достигших ККТ изучались клинико-anamnestические факторы (возраст, наличие СД, хронической болезни почек, АГ, хронической сердечной недостаточности, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе, Q/не-Q-образующего ИМ, наличие

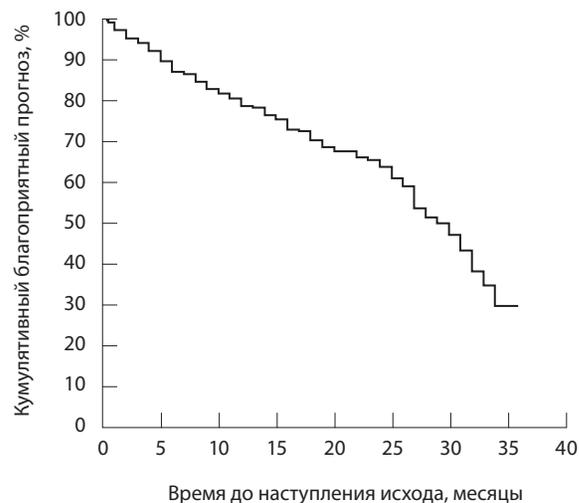


Рис. 2. Кумулятивный благоприятный прогноз

нарушений функции печени и почек, стентирования коронарных артерий при индексном ИМ), получаемая АТТ. В дальнейшем устанавливалось влияние анализируемых ранее параметров на прогноз.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы Statistica 12.0 (Statsoft Inc., США), пакета MS Excel 2010 (Microsoft, США). Количественные признаки имели распределение, отличное от нормального, и описывались медианой, нижним и верхним квартилями (25-м и 75-м перцентилями) в виде Me [Q1; Q3]. Сравнение двух независимых групп по качественному признаку проводилось с помощью построения таблиц сопряженности с использованием критериев хи-квадрат по Пирсону, хи-квадрат с поправкой Йейтса на непрерывность при частоте встречаемости хотя бы одного из анализируемых признаков менее 10, точного критерия Фишера при частоте встречаемости признаков менее 5. Регрессионный анализ проводился с помощью регрессионной модели Кокса. Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России 10.12.2018 (протокол № 5). Согласие на участие в проспективной части исследования и на публикацию медицинской информации в обезличенной форме в научных целях было получено от всех участников исследования в устной форме по телефону.

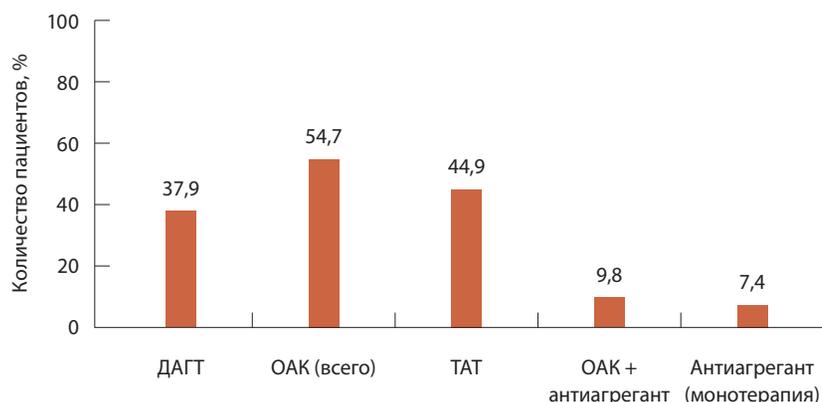


Рис. 3. Профиль назначаемой анти тромботической терапии (n=256); ДАГТ – двойная антиагрегантная терапия, ОАК – оральные антикоагулянты, ТАТ – тройная анти тромботическая терапия

Результаты

При оценке риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc медиана баллов составила 5,0 [4,0; 6,0] балла. Среди факторов риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc наиболее часто встречались: хроническая сердечная недостаточность – 100,0% (n=256), АГ – 98,0% (n=251), СД – 41,1% (n=105), возраст > 75 лет – 39,5% (n=101), возраст от 65 до 74 лет – 34,4% (n=88), ОНМК – 14,5% (n=37).

При оценке риска геморрагических осложнений на фоне приема ОАК по шкале HAS-BLED медиана баллов составила 2,0 [2,0; 2,0]. Значение

HAS-BLED ≤ 2 имели 75,4% (n=193) пациентов, HAS-BLED ≥ 3 – 24,6% (n=63) пациентов.

Среди факторов риска по шкале HAS-BLED наиболее часто встречались: прием антиагрегантов, повышающих риск кровотечений, – в 100,0% (n=256), кровотечение/анемия в анамнезе – в 11,7% (n=30), нарушение функции почек – в 4,3% (n=11), нарушение функции печени – в 3,1% (n=8) случаев.

Профиль назначаемой АТТ в 2018–2019 гг. отражен на рис. 3. Среди 19 пациентов, которым был назначен только один антиагрегант, у 9 имелась анемия разной степени тяжести, у 6 – хроническая болезнь почек 4С стадии (у 1 пациента было сочетание хронической анемии и хронической болезни почек), у 4 пациентов во время госпитализации наблюдалась макрогематурия и еще у 1 больного – рецидивирующее носовое кровотечение.

Причины отказа от назначения ОАК и назначения двойной антиагрегантной терапии 37,9% пациентов в анализируемых историях болезни указаны не были.

Все оцениваемые клинико-анамнестические факторы (за исключением пола и возраста) суммированы в табл. 1, из которой видно, что умершие пациенты по сравнению с выжившими чаще в прошлом переносили ОНМК, реже подвергались стентированию коронарных артерий при индексном ИМ, уровень креатинина сыворотки крови у них был выше. Пациенты, достигшие ККТ, по сравнению с пациентами, не

Таблица 1. Частота встречаемости клинико-анамнестических факторов в группе умерших и выживших и группе достигших и не достигших комбинированной конечной точки

Клинико-анамнестические факторы	Умершие (n=75) / выжившие (n=178)	Значение p	Достигшие ККТ (n=103) / не достигшие ККТ (n=150)	Значение p
СД, абс. (% от n)	38 (50,7) / 66 (37,1)	0,04	47 (45,6) / 57 (38,0)	0,23
ОНМК в анамнезе, абс. (% от n)	18 (24,0) / 15 (8,4)	< 0,001	21 (20,4) / 12 (8,0)	0,005
Стентирование КА, абс. (% от n)	36 (48,0) / 114 (64,0)	< 0,001	51 (49,5) / 99 (66,0)	0,009
Уровень креатинина, [Q1; Q3], мкмоль/л	114,0 [95,0; 139,0] / 99,5 [85,0; 120,0]	< 0,001	107,5 [91,0; 134,0] / 101,0 [87,0; 119,0]	0,05
АГ, абс. (% от n)	75 (100,0) / 176 (98,9)	0,36	103 (100,0) / 148 (98,9)	0,24
ХСН, абс. (% от n)	75 (100,0) / 178 (100,0)	1,000	103 (100,0) / 150 (100,0)	1,000
Нарушение функции печени и почек, абс. (% от n)	9 (12,0) / 10 (5,6)	0,08	12 (11,6) / 7 (4,7)	0,07
ХБП, абс. (% от n)	20 (26,7) / 30 (16,9)	0,078	26 (25,2) / 24 (16,0)	0,07
Q-образующий ИМ, абс. (% от n)	60 (80,0) / 135 (75,8)	0,47	81 (78,6) / 113 (76,0)	0,54

АГ – артериальная гипертензия, ИМ – инфаркт миокарда, КА – коронарные артерии, ККТ – комбинированная конечная точка, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

**Таблица 2.** Частота назначения антитромботической терапии в группе умерших и выживших и группе достигших и не достигших комбинированной конечной точки, абс. (% от n)

Состав АТТ	Умершие (n=75) / выжившие (n=178)	Значение <i>p</i>	Достигшие ККТ (n=103) / не достигшие ККТ (n=150)	Значение <i>p</i>
ОАК	38 (50,7) / 102 (57,3)	0,33	51 (49,5) / 89 (59,3)	0,12
ОАК + антиагрегант	9 (13,3) / 16 (8,9)	0,30	13 (11,7) / 12 (8,6)	0,22
ТАТ	29 (32,7) / 86 (48,3)	0,14	39 (38,9) / 76 (50,7)	0,04
ДАГТ	25 (33,3) / 69 (38,8)	0,41	35 (34,0) / 59 (39,3)	0,22
Монотерапия антиагрегантом	12 (16,0) / 7 (3,9)	< 0,001	15 (14,6) / 4 (2,7)	< 0,001

АТТ – антитромботическая терапия, ДАГТ – двойная антиагрегантная терапия, ККТ – комбинированная конечная точка, ОАК – оральные антикоагулянты, ТАТ – тройная антитромботическая терапия

достигшими ее, также чаще в прошлом перенесли ОНМК и реже подвергались стентированию коронарных артерий при индексном ИМ.

Результаты анализа АТТ в группах умерших и выживших, достигших и не достигших ККТ обобщены в табл. 2. Монотерапия антиагрегантом чаще проводилась в группе умерших пациентов по сравнению с группой выживших и в группе достигших ККТ по сравнению с группой пациентов, не достигших ее. ТАТ статистически значимо чаще назначалась пациентам, не достигшим ККТ, по сравнению с теми, кто перенес события, объединенные в ККТ.

Все параметры, статистически значимо различающиеся между группой умерших и выживших пациентов, а также достигших и не

достигших ККТ, включались в однофакторный анализ, в ходе которого было установлено, что факторами, связанными со смертельным исходом, были возраст, ОНМК в анамнезе, стентирование коронарных артерий и уровень креатинина; факторами, связанными с достижением ККТ, – возраст, ОНМК в анамнезе, а также монотерапия антиагрегантом (табл. 3).

По данным дальнейшего многофакторного анализа факторами, ассоциированными со смертельным исходом, у пациентов с ФП и ИМ были возраст – отношение рисков (ОР) 1,07 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,04–1,10; $p < 0,001$) и ОНМК в анамнезе – ОР 1,90 (95% ДИ 1,12–3,25; $p = 0,02$). Факторами, ассоциированными с развитием ККТ, были те

Таблица 3. Результаты однофакторного анализа в группах умерших и выживших, достигших и не достигших комбинированной конечной точки

Фактор	Риск смерти (n=253), ОР (95% ДИ); значение <i>p</i>	Риск достижения ККТ (n=253), ОР (95% ДИ); значение <i>p</i>
Возраст	1,07 (1,04–1,10); $p < 0,001$	1,04 (1,02–1,07); $p < 0,001$
СД	1,52 (0,96–2,39); $p = 0,07$	1,65 (0,89–2,56); $p = 0,06$
ОНМК в анамнезе	2,21 (1,30–3,75); $p = 0,003$	2,05 (1,20–3,9); $p = 0,008$
Уровень креатинина	1,00 (1,001–1,009); $p = 0,003$	0,91 (0,67–1,34); $p = 0,04$
Стентирование КА	0,63 (0,40–0,99); $p = 0,049$	0,69 (0,47–1,01); $p = 0,06$
ОАК	0,90 (0,57–1,42); $p = 0,66$	0,86 (0,59–1,27); $p = 0,47$
ОАК + антиагрегант	1,43 (0,43–2,79); $p = 0,29$	1,52 (0,86–2,67); $p = 0,15$
ТАТ	0,77 (0,48–1,23); $p = 0,28$	0,83 (0,56–1,24); $p = 0,37$
ДАГТ	0,73 (0,46–1,17); $p = 0,20$	0,76 (0,51–1,13); $p = 0,17$
Монотерапия антиагрегантом	1,72 (0,93–3,20); $p = 0,08$	1,76 (1,02–3,05); $p = 0,04$

ДАГТ – двойная антиагрегантная терапия, ДИ – доверительный интервал, КА – коронарные артерии, ККТ – комбинированная конечная точка, ОАК – оральные антикоагулянты, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ОР – отношение рисков, СД – сахарный диабет, ТАТ – тройная антитромботическая терапия



же самые факторы: возраст – ОР 1,05 (95% ДИ 1,03–1,07; $p=0,00002$) и ОНМК в анамнезе – ОР 1,72 (95% ДИ 1,06–2,80; $p=0,02$).

Обсуждение

В проведенном исследовании факторами, неблагоприятно влияющими на смерть от всех причин и на развитие ККТ (смерть, нефатальный ИМ и МИ) у пациентов с ФП и ИМ, стали возраст и ОНМК в анамнезе. Это, вероятно, обусловлено тем, что пациенты пожилого и старческого возраста, которых в исследовании было 73,5%, в большинстве случаев коморбидны по наличию сердечно-сосудистых заболеваний [11]. У большинства из них имеется АГ, которая, как и ФП, выступает значимым фактором риска развития инсульта [4], а среди наших пациентов 12% умерли от МИ и 7,9% перенесли нефатальный МИ.

По данным литературы, перенесенный МИ увеличивает риск повторного МИ, а перенесенный ИМ более значимо увеличивает риск повторного ИМ [12], как и произошло в нашем исследовании – от ИМ умерло 42,7% пациентов. Более того, можно предположить, что среди пациентов с сердечной недостаточностью (42,7% умерших) были и те, кто умер от острых форм ишемической болезни сердца (ИБС), то есть умершие «под маской» хронической ИБС, как это было установлено, например, в исследовании РЕЗОНАНС (Российское многоцентровое эпидемиологическое исследование Заболевваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС) [13].

В ряде исследований прослеживается связь ФП с увеличением риска развития повторного ИМ в течение 3 месяцев после первичного ИМ, инсульта на госпитальном и в отдаленных периодах (от 3 месяцев до 3 лет), повышением 3-летней общей и сердечно-сосудистой смертности [14].

Результаты, полученные в нашем исследовании, не являются специфичными для Рязанского региона. Так, по данным литературы, в похожих исследованиях факторами, влияющими на прогноз у данной группы пациентов, были повторный ИМ, ОНМК в анамнезе, клинически значимые кровотечения [15], а также возраст [16].

Что касается влияния АТТ на прогноз у этих больных, таких работ в PubMed, Scopus, ELIBRARY оказалось немного. По данным проспективного регистра EPICOR (the long-term follow-up of antithrombotic management patterns in acute coronary syndrome patients), пациентам с сочетанием ФП и ИМ чаще назначалась ТАТ,

которая в отдаленном прогнозе увеличивала частоту развития больших клинически значимых кровотечений [16]. В свете выхода последних клинических рекомендаций по ФП, у пациентов с ФП, перенесших острый коронарный синдром и/или подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству, может быть назначена ТАТ, но по данным многих исследований такая комбинация опаснее, чем двойная (ОАК + антиагрегант) АТТ в отношении риска крупных и фатальных кровотечений, поэтому сроки ее применения по сравнению с предыдущими клиническими рекомендациями [17] сокращены: длительность ТАТ у пациентов с высоким риском кровотечения может ограничиться периодом госпитализации, у пациентов с низким риском кровотечения длительность применения сокращена до 1 месяца [4]. Здесь необходимо отметить, что начало нашего исследования приходилось на то время, когда были актуальны рекомендации по ФП 2016 г. [17], и врачи стационара при выписке больных руководствовались ими. Именно поэтому ТАТ при выписке была назначена 44,9% пациентов.

Статистически значимого влияния на прогноз антиагреганты и ОАК в нашем исследовании не показали. Предположительно, это связано с небольшой выборкой, малым сроком наблюдения у данной группы пациентов, а возможно, и с невысокой приверженностью пациентов приему лекарственной терапии после ИМ, что было показано в работах других авторов [18].

Ограничения исследования

Ограничениями исследования можно считать его ретро-проспективный характер, небольшой размер выборки пациентов ($n=256$), малый срок наблюдения данной группы, а также то, что в ходе исследования анализировался факт назначения АТТ, а не ее приема.

Заключение

Проведенное ретро-проспективное исследование, затрагивающее дискуссионные вопросы назначения АТТ пациентам с сочетанием ФП и ИМ, показало, что факторами, ассоциированными со смертельным исходом, у пациентов с ФП и ИМ выступают возраст – ОР 1,07 (95% ДИ 1,04–1,10; $p<0,001$) и ОНМК в анамнезе – ОР 1,90 (95% ДИ 1,12–3,25; $p=0,02$). Эти же факторы ассоциированы с риском развития ККТ: для фактора «возраст» ОР составило 1,05 (95% ДИ 1,03–1,07; $p=0,00002$), для ОНМК

в анамнезе – ОР 1,72 (95% ДИ 1,06–2,80; $p = 0,02$). Статистически значимого влияния на прогноз у данной группы пациентов назначение антиагрегантов и ОАК в различных комбинациях не оказало, что, вероятно, связано с ограничениями исследования, а именно небольшой длительностью наблюдения для данного числа

включенных пациентов. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований, посвященных вопросам назначения АТТ пациентам с ФП и ИМ, как в рамках рандомизированных клинических исследований, так и в условиях реальной клинической практики.

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

К.Г. Переверзева – разработка дизайна клинической части исследования, анализ и интерпретация результатов, написание и редактирование текста; Н.П. Агальцова, Ю.О. Косолапова, И.Е. Тишкина, А.К. Фиголь

и К.С. Шопина – сбор и обработка материала, анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста; С.С. Якушин – концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и достоверностью всех частей работы.

Благодарности

Авторы выражают благодарность за помощь в сборе и обработке материала А.В. Ежовой и Л.А. Симковой.

Литература / References

1. Сычева НА, Королева ЛЮ, Носов ВП, Ковалева ГВ, Пайкова НН, Волкова АТ, Кисель АМ. Эффективность и безопасность прямых оральных антикоагулянтов в составе тройной антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром. Данные наблюдательного исследования. Кардиология. 2020;60(7):53–63. doi: 10.18087/cardio.2020.7.n954. [Sycheva NA, Koroleva LYu, Nosov VP, Kovaleva GV, Paikova NN, Volkova AT, Kisel AM. [Efficacy and safety of new oral anticoagulants as part of triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome. Data from an observational study]. Kardiologija [Cardiology]. 2020;60(7):53–63. Russian. doi: 10.18087/cardio.2020.7.n954.]
2. Vermond RA, Van Gelder IC, Crijns HJ, Rienstra M. Does myocardial infarction beget atrial fibrillation and atrial fibrillation beget myocardial infarction? Circulation. 2015;131(21):1824–1826. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016595.
3. Бородашкина СЮ, Протасов КВ. Клинико-патогенетические особенности инфаркта миокарда у больных фибрилляцией предсердий. Сибирское медицинское обозрение. 2020;(5):31–39. doi: 10.20333/2500136-2020-5-31-39. [Borodashkina SY, Protasov KV. [Clinical and pathogenetic features of myocardial infarction in patients with atrial fibrillation]. Siberian Medical Review. 2020;(5):31–39. Russian. doi: 10.20333/2500136-2020-5-31-39.]
4. Польшакова ИЛ, Поветкин СВ. Сравнительный анализ факторов, влияющих на прогноз у больных с фибрилляцией предсердий по результатам исследования РЕКУР-ФП. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019;15(5):649–655. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-5-649-655. [Polshakova IL, Povetkin SV. [Comparative Analysis of Factors Affecting the Prognosis of Patients with Atrial Fibrillation According to the Results of the REKUR-AF Study]. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(5):649–655. Russian. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-5-649-655.]
5. Бунин ЮА, Миклишанская СВ, Чигинева ВВ, Золозова ЕА. Фибрилляция предсердий и желудочковые аритмии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: возможности фармакотерапии и немедикаментозного лечения. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(4):605–611. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-605-611. [Bunin YuA, Miklisanskaya SA, Chigineva VV, Zolozova EA. [Atrial Fibrillation and Ventricular Arrhythmias in ST Segment Elevation Myocardial Infarction: Possibilities of Pharmacotherapy and Non-Pharmacological Treatment]. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(4):605–611. Russian. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-605-611.]
6. Аракелян МГ, Бокерия ЛА, Васильева ЕЮ, Голицын СП, Голухова ЕЗ, Горев МВ, Давтян КВ, Драпкина ОМ, Кропачева ЕС, Кучинская ЕА, Лайович ЛЮ, Миронов НЮ, Мишина ИЕ, Панченко ЕП, Ревшвили АШ, Рзаев ФГ, Тарский БА, Уцумуева МД, Шахматова ОО, Шлевков НБ, Шпектор АВ, Андреев ДА, Артюхина ЕА, Барбараш ОЛ, Галявич АС, Дупляков ДВ, Зенин СА, Лебедев ДС, Михайлов ЕН, Новикова НА, Попов СВ, Филатов АГ, Шляхто ЕВ, Шубик ЮВ. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4594. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4594. [Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, Golitsyn SP, Golukhova EZ, Gorev MV, Davtyan KV, Drapkina OM, Kropacheva ES, Kuchinskaya EA, Lajovich LYu, Mironov NYu, Mishina IE, Panchenko EP, Revishvili AS, Rzaev FG, Tatarsky BA, Utsumueva MD, Shakhmatova OO, Shlevkov NB, Shpektor AV, Andreev DA, Artyukhina EA, Barbarash OL, Galyavich AS, Duplyakov DV, Zenin SA, Lebedev DS, Mikhailov EN, Novikova NA, Popov SV, Filatov AG, Shlyakhto EV, Shubik YuV. [2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter]. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(7):4594. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4594.]
7. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis



- and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373–498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
8. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirllet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2010;31(20):2501–2555. doi: 10.1093/eurheartj/ehq277.
 9. Lopes RD, Rao M, Simon DN, Thomas L, Ansell J, Fonarow GC, Gersh BJ, Go AS, Hylek EM, Kowey P, Piccini JP, Singer DE, Chang P, Peterson ED, Mahaffey KW. Triple vs Dual Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation and Coronary Artery Disease. *Am J Med*. 2016;129(6):592–599.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.12.026.
 10. Переверзева КГ, Якушин СС, Якушина МС, Ежова АВ, Богданович ИА, Симкова ЛА. Динамика назначения анти тромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и инфарктом миокарда в 2016–2019 гг. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(7):3908. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3908. [Pereverzeva KG, Yakushin SS, Yakushina MS, Ezhova AV, Bogdanovich IA, Simkova LA. [Changes in prescribing antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and myocardial infarction in 2016–2019]. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(7):3908. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3908.]
 11. Андрееенко ЕЮ, Лукьянов ММ, Якушин СС, Маковеева АН, Воробьев АН, Переверзева КГ, Кудряшов ЕВ, Кляшторный ВГ, Диндикова ВА, Смирнов АА, Бойцов СА, Драпкина ОМ. Ранняя кардиоваскулярная мультиморбидность в амбулаторной и госпитальной практике: возрастные характеристики и медикаментозное лечение пациентов (данные регистров РЕКВАЗА и РЕКВАЗА-КЛИНИКА). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2672. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2672. [Andreenko EYu, Lukyanov MM, Yakushin SS, Makoveeva AN, Vorobiev AN, Pereverzeva KG, Kudryashov EV, Klyashtorny VG, Dindikova VA, Smirnov AA, Boytsov SA, Drapkina OM. [Early cardiovascular multimorbidity in out- and in-patient care: age characteristics and medication therapy (data from the REKVAZA and REKVAZA-CLINIC registries)]. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2672. Russian. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2672.]
 12. Бойцов СА, Лукьянов ММ, Якушин СС, Марцевич СЮ, Воробьев АН, Загребельный АВ, Переверзева КГ, Правкина ЕА, Деев АД, Андрееенко ЕЮ, Ершова АИ, Мешков АН, Мясников РП, Сердюк СС, Харлап МС, Базаева ЕВ, Козминский АН, Мосейчук КА, Кляшторный ВГ, Кудряшов ЕВ. Амбулаторно-поликлинический регистр РЕКВАЗА: данные проспективного наблюдения, оценка риска и исходы у больных с кардиоваскулярными заболеваниями. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(1):53–62. doi: 10.15829/1728-8800-2015-1-53-62. [Boytsov SA, Lukyanov MM, Yakushin SS, Martsevich SYu, Vorobyev AN, Zagrebely AV, Pereverzeva KG, Pravkina EA, Deev AD, Andreenko EYu, Ershova AI, Meshkov AN, Myasnikov RP, Serdyuk SS, Kharlap MS, Bazaeva EV, Kozminsky AN, Moseychuk KA, Klyashtorny VG, Kudryashov EV. [The outpatient based registry RECVASA: prospective follow-up data, risk evaluation and outcomes in cardiovascular patients]. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(1):53–62. Russian. doi: 10.15829/1728-8800-2015-1-53-62.]
 13. Бойцов СА, Никулина НН, Якушин СС, Акинина СА, Фурменко ГИ. Внезапная сердечная смерть у больных ишемической болезнью сердца по результатам Российского многоцентрового эпидемиологического исследования заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС (РЕЗОНАНС). *Российский кардиологический журнал*. 2011;(2):59–64. [Boytsov SA, Nikulina NN, Yakushin SS, Akinina SA, Furmenko GI. [Sudden cardiac death in patients with coronary heart disease: results of the Russian multi-centre epidemiological study of mortality, morbidity, and diagnostics and treatment quality in acute CHD (RESONANCE)]. *Russian Journal of Cardiology*. 2011;(2):59–64. Russian.]
 14. Болдуева СА, Соловьева МВ, Облавацкий ДВ, Феоктистова ВС. Инфаркт миокарда у больных с фибрилляцией предсердий. *Кардиология*. 2020;60(1):53–61. doi: 10.18087/cardio.2020.1.n620. [Boldueva SA, Soloveva MV, Oblavatskii DV, Feoktistova VS. [Myocardial Infarction in the Group of Patients With Atrial Fibrillation]. *Kardiologija [Cardiology]*. 2020;60(1):53–61. Russian. doi: 10.18087/cardio.2020.1.n620.]
 15. Lucà F, Caretta G, Vagnarelli F, Marini M, Iorio A, Di Fusco SA, Pozzi A, Gabrielli D, Colivicchi F, De Luca L, Gulizia MM. Clinical characteristics, management and outcomes of patients with acute coronary syndrome and atrial fibrillation: real-world data from two nationwide registries in Italy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2020;21(2):99–105. doi: 10.2459/JCM.0000000000000911.
 16. Zeymer U, Annemans L, Danchin N, Pocock S, Newsome S, Van de Werf F, Medina J, Bueno H. Impact of known or new-onset atrial fibrillation on 2-year cardiovascular event rate in patients with acute coronary syndromes: results from the prospective EPICOR Registry. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2019;8(2):121–129. doi: 10.1177/2048872618769057.
 17. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener H, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(7):7–86. doi: 10.15829/1560-4071-2017-7-7-86. [Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener H, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(7):7–86. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2017-7-7-86.]
 18. Калинова ЮА, Филиппов ЕВ. Приверженность к лечению и пути ее повышения у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2020;8(3):444–456. doi: 10.23888/HMJ202083444-456. [Kalina YuA, Filippov EV. [Compliance and ways of its improvement in patients after transcatheter coronary intervention in acute coronary syndrome without elevation of ST segment]. *Science of the Young (Eruditio Juvenium)*. 2020;8(3):444–456. Russian. doi: 10.23888/HMJ202083444-456.]



The influence of clinical and medical history factors and anti-thrombotic therapy on the prognosis in patients with atrial fibrillation and myocardial infarction

K.G. Pereverzeva¹ • N.P. Agaltsova² • I.E. Tishkina² •
Ch.S. Shopina² • Yu.O. Kosolapova² • A.K. Figol² • S.S. Yakushin¹

Aim: To assess an impact of clinical and medical history factors and antithrombotic therapy on the prognosis in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) admitted to the cardiology in-patient clinic for myocardial infarction (MI).

Materials and methods: This was a retro-prospective study. Two hundred and fifty six (256) patients with AF plus MI (median age 71.0 [65.0; 79.3] years; men, 143 (55.8%)) were included into the retrospective part of the study in 2018–2019. Data on their clinical and medical history particulars, as well as on antithrombotic therapy were collected from their medical files. Nineteen (19) [13; 25] months after the index event (MI), telephone contact was made with patients or their relatives in order to assess the patient's life status, as well as record the frequency of non-fatal MI and cerebral strokes (MI). Contact was established with 253 patients. The completeness of the sample coverage is 99.0%.

Results: During the follow-up after discharge from the hospital, 29.6% (n = 75) of patients died, 40.7% (n = 103) of patients reached the composite endpoint (CE), which included deaths, non-fatal MI and brain strokes.

The patients who died, compared to those who survived, were older (77.0 [62.0; 82.0] vs 68.0 [62.0; 76.7] years, respectively, $p < 0.001$), with a smaller proportion of men (44.0% vs 61.2%, respectively, $p = 0.012$). They were also more likely to have had type 2 diabetes mellitus (50.7% vs 37.1%, $p = 0.04$) and the history of acute stroke (24.0% vs 8.4%, $p < 0.001$), and less likely to have had percutaneous coronary intervention (48.0% vs 64.0%, $p < 0.001$). Serum creatinine levels in those who have died were higher than in the surviving patients (114.0 [95.0; 139.0] mmol/l vs 99.5 [85.0; 120.0] mmol/l, $p < 0.001$).

The patients who have achieved CE, compared to those who have not, were older (75.0 [67.0; 81.0] vs 65.0 [50.0; 82.0] years, respectively, $p < 0.001$), with a smaller proportion of men (48.5% vs 61.3%, respectively, $p = 0.045$), higher proportion of patients with past history of stroke (20.4% vs 8.0%, $p = 0.005$) and fewer patients who had undergone percutaneous coronary intervention (52.4% vs 66.0%, $p < 0.03$).

There was no significant association between the administration of anti-platelet agents and/or oral anticoagulants and outcomes in the patients with AF and MI.

Conclusion: In the patients with AF and MI, a higher death risk and achievement of CE were significantly associated with age and a history of stroke. The use of anti-platelet agents and oral anticoagulants in various combinations had no significant impact on the outcomes in this patient group, which is likely related to small duration of the follow-up and small patient sample.

Key words: atrial fibrillation, myocardial infarction, prognosis, antithrombotic therapy, oral anticoagulants

For citation: Pereverzeva KG, Agaltsova NP, Tishkina IE, Shopina ChS, Kosolapova YuO, Figol AK, Yakushin SS. The influence of clinical and medical history factors and anti-thrombotic therapy on the prognosis in patients with atrial fibrillation and myocardial infarction. Almanac of Clinical Medicine. 2022;50(2):94–102. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-003.

Received 23 December 2021; revised 25 January 2022; accepted 14 February 2022; published online 10 March 2022

Kristina G. Pereverzeva – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy with a Course of Medical and Social Assessment¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6141-8994>

✉ 9 Vysokovol'tnaya ul., Ryazan, 390026, Russian Federation. Tel.: +7 (920) 994 55 58. E-mail: pereverzevakg@gmail.com

Natalia P. Agaltsova – MD, Cardiology Department for Patients with Acute Myocardial Infarction with Intensive Care Unit²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2344-4558>. E-mail: agaltsow.ewg@yandex.ru

Irina E. Tishkina – MD, Cardiology Department for Patients with Acute Myocardial Infarction with Intensive Care Unit²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2604-1033>. E-mail: irina.tishkina@mail.ru

Christina S. Shopina – MD, Cardiology Department for Patients with Acute Myocardial Infarction with Intensive Care Unit²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1051-5414>. E-mail: kristina@live.ru

Yuliya O. Kosolapova – MD, Cardiology Department for Patients with Acute Myocardial Infarction with Intensive Care Unit²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2094-6242>. E-mail: yu.kuzina@yandex.ru

Alena K. Figol – Head of Cardiology Department for Patients with Acute Myocardial Infarction with Intensive Care Unit²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9273-6717>. E-mail: alenafigol@yandex.ru

Sergey S. Yakushin – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy with a Course of Medical and Social Assessment¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1394-3791>. E-mail: ssyakushin@yandex.ru

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests as per this article.

Authors' contributions

K.G. Pereverzeva, design of the clinical part of the study; analysis and interpretation of the results, text writing and editing; N.P. Agaltsova, I.E. Tishkina, Ch.S. Shopina, Yu.O. Kosolapova, A.K. Figol, data collection and management, analysis and interpretation of the results, text writing; S.S. Yakushin, the paper concept and design, text editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Acknowledgements

The authors would like to acknowledge A.V. Ezhova and L.A. Simkova for their assistance in the data collection and management.

¹I.P. Pavlov Ryazan State Medical University; 9 Vysokovol'tnaya ul., Ryazan, 390026, Russian Federation

²Regional Clinical Cardiology Dispensary of the Ryazan region; 96 Stroykova ul., Ryazan, 390026, Russian Federation



Оригинальная статья

Частота эндотелиальной дисфункции и повышения жесткости сосудов у больных солидными злокачественными новообразованиями

Андреева О.В.¹ • Семенов Н.Н.² • Щекочихин Д.Ю.¹ • Новикова А.И.¹ • Потемкина Н.А.¹ • Озова М.А.¹ • Кули-Заде З.А.¹ • Левина В.Д.¹ • Шмелева А.А.¹ • Полтавская М.Г.¹

Андреева Ольга Владимировна – аспирант кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3028-7124>

✉ 119421, г. Москва, ул. Новаторов, 36–3–472, Российская Федерация. Тел.: +7 (926) 776 71 91. E-mail: snyf@yandex.ru

Семенов Николай Николаевич – д-р мед. наук, заведующий отделом химиотерапии²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4691-7490>

Щекочихин Дмитрий Юрьевич – канд. мед. наук, доцент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8209-2791>

Новикова Алена Игоревна – ассистент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2972-1795>

Потемкина Надежда Александровна – аспирант кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5296-9313>

Озова Марияна Анатольевна – аспирант кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1710-5506>

Кули-Заде Зубейда Аладдиновна – аспирант кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1612-4131>

Левина Виктория Дмитриевна – аспирант кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5859-5583>

Шмелева Анна Александровна – аспирант кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5620-5852>

Полтавская Мария Георгиевна – д-р мед. наук, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4463-2897>

Обоснование. Одним из ранних маркеров патологии сердечно-сосудистой системы признана эндотелиальная дисфункция. Предположительно, ее наличие может быть предиктором сердечно-сосудистых осложнений у онкологических пациентов, получающих адъювантную и неoadъювантную химиотерапию.

Цель – выявить частоту эндотелиальной дисфункции у больных солидными опухолями по сравнению с людьми, не имеющими злокачественных новообразований.

Материал и методы. В обсервационное исследование включено 74 пациента с солидными злокачественными новообразованиями, среди которых преобладали опухоли желудочно-кишечного тракта. У всех пациентов до начала полихимиотерапии с помощью прибора «АнгиоСкан-01» («Фитон», Россия) исследованы показатели функции эндотелия мелких и крупных артерий, а также жесткости периферических артерий по данным контурного анализа пульсовой волны и окклюзионной пробы. Полученные результаты сопоставлены с данными российских популяционных исследований эндотелиальной дисфункции – «Меридиан-РО» (Рязанская область) и сельского населения Краснодарского края.

Результаты. Признаки нарушения вазодилатации и тонуса мелких артерий обнаружены у 64,9% (48 из 74) онкологических пациентов, а нарушения вазодилатации в крупных артериях мышечного типа – у 94,6% (70 из 74). По

данным исследования населения Рязанской области «Меридиан-РО» эндотелиальная дисфункция выявлена у 51,2% (n=341) женщин и 52,4% (n=300) мужчин, а по данным исследования в Краснодарском крае – у 68,4% (n=353) женщин и 71,7% (n=253) мужчин.

Заключение. Частота эндотелиальной дисфункции у пациентов с солидными злокачественными новообразованиями, не получавших химио- и лучевой терапии, значительно выше, чем в популяции, сравнимой по возрасту, традиционным факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний и коморбидным состояниям. Существенного повышения показателей сосудистой жесткости не отмечено.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, жесткость артерий, кардиоонкология, злокачественные новообразования, скорость пульсовой волны, рак, окклюзионная проба

Для цитирования: Андреева ОВ, Семенов НН, Щекочихин ДЮ, Новикова АИ, Потемкина НА, Озова МА, Кули-Заде ЗА, Левина ВД, Шмелева АА, Полтавская МГ. Частота эндотелиальной дисфункции и повышения жесткости сосудов у больных солидными злокачественными новообразованиями. Альманах клинической медицины. 2022;50(2):103–110. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-022.

Поступила 01.12.2021; доработана 01.07.2022; принята к публикации 05.07.2022; опубликована онлайн 13.07.2022

¹ Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119021, г. Москва, ул. Россолимо, 11–2, Российская Федерация

² ГБУЗ г. Москвы Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ; 119049, г. Москва, Ленинский проспект, 8, Российская Федерация

В последнее время возросло число онкологических пациентов, которые достигают пятилетней выживаемости. При этом прогноз данных больных определяется не основным заболеванием, а коморбидной сердечно-сосудистой патологией [1, 2]. Так, у пожилых пациентов, перенесших рак молочной железы, именно сердечно-сосудистые заболевания становятся лидирующей причиной смерти [3]. В связи с этим выявление пациентов с наиболее высоким кардиальным риском, нуждающихся в применении профилактических мер, становится важной задачей на пути улучшения прогноза онкологических больных [4].

Сердечно-сосудистые заболевания у пациентов онкологического профиля в первую очередь принято рассматривать как осложнения кардиотоксичных методов лечения – химиотерапия и лучевая терапия могут непосредственно оказывать повреждающее действие на сердце и сосуды, а также провоцировать прогрессирование атеросклероза, воздействуя на традиционные факторы риска [5]. Именно поэтому международные и отечественные рекомендации ограничивают контингент, нуждающийся в сердечно-сосудистой профилактике и мониторинге сердечной дисфункции, пациентами, которые получают терапию с установленной кардиотоксичностью [1, 4, 6–8]. Такой подход может приводить к недооценке кардиоваскулярного риска у остальных пациентов, особенно учитывая, что в настоящее время все чаще лечение у онкологов получают пациенты, уже имеющие сердечно-сосудистые заболевания и их факторы риска [6]. Целый ряд исследований свидетельствует о том, что риск сердечно-сосудистых заболеваний во время лечения или после перенесенного рака возрастает не только у пациентов, получавших химио- и лучевую терапию, но и у неслучайных больных [3]. Это может объясняться общностью многих факторов риска и механизмов развития рака и атеросклероза, а также осложнений, включающих воспаление, оксидативный стресс и эндотелиальную дисфункцию [3, 9].

Исходя из этого, целью нашего исследования было выявить наличие эндотелиальной дисфункции у больных солидными опухолями по сравнению с людьми, не имеющими злокачественных новообразований.

Материал и методы

Одноцентровое наблюдательное исследование проведено на базе кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы. Работа одобрена локальными этическими комитетами Сеченовского Университета (протокол № 10-19 от 17.07.2019) и ГКБ № 1 (протокол № 12 от 28.12.2016) и зарегистрирована на сайте [clinicalTrials.gov](http://clinicaltrials.gov) под номером 1019. Публикуемые в этой статье данные представляют собой фрагмент проспективного исследования, посвященного изучению динамики эндотелиальной функции у онкологических больных на фоне полихимиотерапии.

В исследование были включены пациенты мужского и женского пола в возрасте старше 18 лет, у которых диагностировали солидное злокачественное новообразование, направленные на адъювантную или неoadъювантную полихимиотерапию (то есть до начала лечения) в кабинет противоопухолевой лекарственной терапии с января 2018 по октябрь 2019 г. и подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. У больных, направленных на адъювантную полихимиотерапию, медиана времени между оперативным лечением и включением в исследование составила $34,9 \pm 15,7$ дня.

Критериями невключения пациентов в исследование служили: наличие онкогематологического заболевания; лучевая терапия или полихимиотерапия, проведенная в течение предшествующих 5 лет; беременность, лактация; острый инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения, перенесенные менее чем за 1 месяц до включения в исследование; наличие нарушений ритма, затрудняющих контурный анализ пульсовой волны (частая желудочковая экстрасистолия); наличие психического заболевания, затрудняющего участие в исследовании; тяжелые нарушения функции почек и печени.

Помимо стандартного клинического обследования у всех пациентов до начала химиотерапии исследовали эндотелиальную функцию и жесткость периферических артерий с помощью прибора «АнгиоСкан-01» («Фитон», Россия). Исследование эндотелиальной функции и жесткости сосудов проводили в утренние часы. Перед исследованием пациенты не принимали обильную жирную пищу, не курили и не пили кофе. Тест проводился в тихом помещении, при комфортной температуре 20–22 °С. Во время исследования пациенты находились в положении сидя за столом, кисти их рук с фотоплетизмографическими датчиками были неподвижны.

В ходе контурного анализа пульсовой волны рассчитывались показатели, которые характеризуют



жесткость крупных резистивных артерий, – индекс аугментации, нормализованный к частоте сердечных сокращений 75 в 1 минуту (Alx75), индекс жесткости (SI), а также индекс резистивности (RI), отражающий вазоконстрикцию в периферических артериях.

Окклюзионная, или манжеточная проба проводилась в несколько этапов. После измерения артериального давления в течение нескольких минут записывали исходный сигнал пульсовых волн. После этого давление в манжете нагнеталось до уровня, равного систолическому артериальному давлению пациента + 50 мм рт. ст. Давление поддерживалось на необходимом уровне в течение 5 минут. Далее воздух в манжете стравливался, и в течение некоторого времени вновь записывался уровень сигнала.

По результатам окклюзионной пробы определяли индекс окклюзии (ИО) и модуль сдвига фаз (SHIFT). Индекс окклюзии характеризует функцию эндотелия в мелких артериях, а модуль сдвига фаз – функцию эндотелия в средних и крупных артериях мышечного типа [10].

Полученные результаты сопоставлены с данными популяционного исследования «Меридиан-РО» Е.В. Филиппова [11] и исследования частоты эндотелиальной дисфункции в сельской популяции Краснодарского края Е.В. Болотовой и И.М. Комиссаровой [12], в которых применялась та же методика изучения эндотелиальной дисфункции, что и в нашей работе.

Для проведения статистического анализа использовали программу IBM SPSS Statistics v.23. Изучаемые показатели даны в виде среднего арифметического и стандартных отклонений, процентов от общего количества, медианы, первого и третьего квартилей. В случае стандартного распределения рассчитывали среднее арифметическое и стандартное отклонение, нестандартного – медиану и квартили. Для категориальных переменных применяли критерий χ^2 . Статистически значимыми считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование были включены 74 пациента. Их клинико-демографические показатели, типы опухолей, а также число пациентов, направленных на адъювантную и неoadъювантную полихимиотерапию, представлены в табл. 1. Результаты оценки показателей сосудистой жесткости отражены в табл. 2.

Снижение ИО, свидетельствующее о нарушении эндотелиальной функции мелких артерий, выявлено у 48 (65%) пациентов. Нарушение сдвига фаз, отражающее нарушение функции эндотелия

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов (n = 74)

Параметр	Значение
Возраст, годы (M ± SD)	62,53 ± 10,52
Пол (м/ж), абс. (%)	35/39 (47,3/52,7)
Гипертоническая болезнь, абс. (%)	35 (47,3)
Применяемое лечение, абс. (%):	
антигипертензивная терапия	20 (27)
антагонисты рецепторов ангиотензина II	12 (16,2)
бета-блокаторы	9 (12,2)
мочегонные препараты	7 (9,5)
блокаторы кальциевых каналов	6 (8,1)
ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	4 (5,4)
антигипертензивная терапия центрального действия	2 (2,7)
Сахарный диабет 2-го типа, абс. (%)	11 (14,9)
Курение, абс. (%)	17 (22,9)
Индекс массы тела, кг/м ² (M ± SD)	26,3 ± 5,81
Рак кишечника, абс. (%)	24 (32,4)
Рак желудка, абс. (%)	15 (20,3)
Рак поджелудочной железы, абс. (%)	10 (13,5)
Рак желчных протоков, абс. (%)	2 (2,7)
Рак молочной железы, абс. (%)	9 (12,1)
Рак мочевого пузыря, абс. (%)	7 (9,5)
Рак яичников, абс. (%)	4 (5,4)
Рак глотки, абс. (%)	2 (2,7)
Рак тела матки, абс. (%)	1 (1,4)
Направлены на адъювантную полихимиотерапию, абс. (%)	27 (36,5)
Направлены на неoadъювантную полихимиотерапию, абс. (%)	47 (63,5)

в крупных артериях мышечного типа, обнаружено у 70 (94,6%) пациентов. RI, характеризующий тонус мелких артерий, был повышен у 49 (66%). Повышение жесткости артерий встречалось значительно реже: Alx75 был повышен у 6 (8%) пациентов, изменений SI не выявлено ни в одном случае. Нормальными все показатели жесткости и эндотелиальной функции были лишь у одного пациента.

**Таблица 2.** Средние значения показателей жесткости и эндотелиальной функции (n = 74)

Показатель	Значение, Ме [Q1; Q3]	Нарушение, % пациентов
SI, м/с	8,05 [7,5; 8,7]	0
RI, %	34,0 [23,85; 44,65]	66
AIx75, %	14,1 [3,72; 25,32]	8
Индекс окклюзии	1,65 [1,3; 2,3]	65
Сдвиг фаз, м/с	-6,55 [-9,72; -3,37]	94

AIx75 – индекс аугментации, нормализованный к частоте сердечных сокращений 75 в 1 минуту;
RI – индекс резистивности, SI – индекс жесткости

Показатели жесткости сосудов и эндотелиальной функции не зависели от локализации рака. Статистически значимых различий между оперированными и не оперированными больными также не получено.

Среди обследованных нами онкологических пациентов частота снижения как индекса окклюзии, так и сдвига фаз была значительно выше, чем в популяционных исследованиях (табл. 3).

Обсуждение

Существует целый ряд инвазивных и неинвазивных методов оценки функции эндотелия и жесткости сосудов. К числу наиболее простых и при этом обладающих подтвержденной диагностической и прогностической значимостью методов относятся фотоплетизмография [13].

Эндотелиальная дисфункция – один из важнейших механизмов прогрессирования атеросклероза и развития сердечно-сосудистых заболеваний. Известно, что функция эндотелия зависит от возраста, уровня артериального давления и общего холестерина, индекса массы тела, курения и сахарного диабета [14]. В настоящее время все больше данных говорят о том, что рак имеет такие же факторы риска, как и атеросклеротические сосудистые заболевания: курение, ожирение,

сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипидемия. Патогенетические механизмы и рака, и ишемической болезни сердца включают хроническое воспаление и оксидативный стресс, триггерами которых выступают перечисленные факторы. При этом, как и в случае с атеросклерозом, риск развития рака снижают физическая активность и здоровое питание [9].

Наличие злокачественных новообразований существенно повышает риск артериальных тромбозов, включая инфаркт миокарда, что также объясняется развитием системного воспаления, оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции [15–17].

Повреждение эндотелия и эндотелиальная дисфункция считаются одним из важнейших механизмов кардио- и вазотоксичности противоопухолевой терапии, как лекарственной, так и лучевой [6]. Однако, по данным ряда исследований, и без кардиотоксичной терапии онкологические заболевания сами по себе ассоциированы с эндотелиальной дисфункцией, которая оказывается важным механизмом патогенеза опухолей [5, 15, 18, 19]. Так, наличие эндотелиальной дисфункции более чем вдвое повышает риск развития злокачественных новообразований в будущем [19]. Вместе с тем при целом ряде злокачественных новообразований доказан противоопухолевый эффект статинов, благоприятное воздействие которых на эндотелий хорошо изучено. Например, при добавлении статинов к адьювантной гормональной терапии уменьшается риск рецидива гормонозависимого рака молочной железы [20]. Наиболее очевидным объяснением этого могут быть плейотропные, а именно противовоспалительные, антиоксидантные и антипролиферативные свойства статинов [21].

Благодаря успехам онкологии выживаемость пациентов со злокачественными новообразованиями неуклонно увеличивается. По прогнозам

Таблица 3. Сравнение данных настоящей работы с популяционными исследованиями в Краснодарском крае и Рязанской области

Изменения показателей эндотелиальной функции	Онкологические пациенты, абс. (n = 74)			Рязанское исследование, абс. (n = 1622)			Значение p^*	Краснодарское исследование, абс. (n = 862)			Значение p^*
	ж	м	ж+м	ж	м	ж+м		ж	м	ж+м	
Снижен только индекс окклюзии	25/39	23/35	48/74	121/750	103/872	224/1622	< 0,001	53/492	53/370	106/862	< 0,001
Снижен только сдвиг фаз	39/39	31/35	70/74	106/750	119/872	225/1622	< 0,001	46/492	44/370	90/862	< 0,001
Снижены оба показателя	25/39	21/34	46/74	114/750	78/872	192/1622	< 0,001	254/492	156/370	410/862	0,018

* p относится к общему числу пациентов мужского и женского пола



Национального института рака (англ. National Cancer Institute, NCI), к 2026 г. в США будет более 20 миллионов человек, перенесших рак [22]. При этом следует учитывать: онкологических пациентов, особенно пожилого возраста, отличает повышенная коморбидность. В частности, колоректальный рак и рак легких в анамнезе ассоциированы с повышенным уровнем коморбидности в пожилом возрасте по сравнению с остальной популяцией, что, в свою очередь, ассоциировано с увеличением смертности от не связанных с раком причин [23]. Наибольшее значение для прогноза имеют сердечно-сосудистые заболевания. По данным S.H. Armenian и соавт., у пациентов, перенесших рак, значительно возрастает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, появление или ухудшение течения которых может быть обусловлено противоопухолевой терапией, но может развиваться и вне зависимости от терапии, особенно при наличии традиционных факторов риска [24].

Обе патологии – онкологические и сердечно-сосудистые заболевания – наиболее распространены у пожилых людей. Так, в России в 2019 г. средний возраст умерших от злокачественных новообразований составлял 67,6 года [25]. Эпидемиологические исследования показывают: факторы риска, связанные с образом жизни, имеют отношение не только к развитию атеросклероза и его осложнений, но и ко многим видам рака, включая наиболее распространенные (рак легкого, молочной железы, простаты и колоректальный). В нескольких работах установлено наличие взаимосвязи рака предстательной железы и ишемической болезни сердца, что может быть обусловлено как общими факторами риска, так и общей патогенетической ролью воспаления в развитии рака и сердечно-сосудистых заболеваний [18].

По данным Ю.Ю. Кириченко и соавт., применявших метод фотоплетизмографии капилляров ногтевого ложа, у больных раком желудка еще до начала лечения была выявлена выраженная эндотелиальная дисфункция, которая достоверно усугубилась после завершения полихимиотерапии. ИО до и после полихимиотерапии составил 1,7 [1,38; 1,9] и 1,3 [1,2; 1,5] соответственно ($p < 0,0002$) [26]. В исследовании Ö. Yersal и соавт. показатели сосудистой жесткости у больных раком молочной железы были выше, чем в группе контроля, в которую были включены добровольцы, сопоставимые по возрасту и сердечно-сосудистым факторам риска. Средняя скорость пульсовой волны составила $7,3 \pm 1,2$ у больных раком молочной железы и $5,8 \pm 1,4$ в группе

контроля ($p < 0,01$). В этом исследовании повышение жесткости было также ассоциировано с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, из чего авторы заключили, что рак молочной железы сам по себе негативно влияет на жесткость сосудов [27]. T. Guan и соавт. установили, что у больных раком молочной железы, не подвергшихся химиотерапии и лучевой терапии, риск сердечно-сосудистой смерти значительно выше, чем в популяции (нормированная интенсивность смертности равна 2,196, 95% доверительный интервал 2,148–2,245, $p < 0,001$), при этом у оперированных больных риск был ниже по сравнению с неоперированными. Таким образом, авторы пришли к выводу: удаление опухоли способствовало улучшению не только онкологического, но и сердечно-сосудистого прогноза. Исследователи предположили, что рак молочной железы может негативно воздействовать на сердечно-сосудистую систему вследствие инициации системного воспаления, вызванной нетозом – программируемой клеточной гибелью нейтрофилов [3].

Стенки сосудов служат барьером для метастатических опухолевых клеток, поэтому целостность и функциональная полноценность эндотелия признаются одним из важнейших противометастатических защитных механизмов. Цитотоксические Т-клетки должны проходить сквозь стенку сосуда, чтобы проникнуть в опухолевую ткань, где они принимают участие в уничтожении раковых клеток. Опухолевые клетки способны влиять на состояние эндотелия, вызывая миграцию и пролиферацию клеток воспаления – нейтрофилов и макрофагов. Кроме того, сосудистые эффекты, ассоциированные с лейкоцитами, не ограничиваются влиянием на опухолевую ткань и метастазы, но также способны вызывать дисфункцию сосудов почек и сердца, что потенциально может приводить к развитию сердечной и почечной недостаточности [28].

По данным нашего исследования у онкологических пациентов не выявлено существенного повышения показателей артериальной жесткости. Вместе с тем частота эндотелиальной дисфункции, судя по данным оценки ИО и сдвига фаз, оказалась очень высокой.

В исследовании Е.В. Филиппова «Меридиан-РО», проведенном среди 1622 жителей Рязанской области, средний возраст женщин и мужчин составил 42,6 и 44,2 года соответственно, средний индекс массы тела – 29,1 и 29,3, страдали артериальной гипертензией 45,5 и 46,3%, сахарным диабетом 2-го типа – 8,5 и 10,5%, курили 22,7 и 48,5% обследованных. По данным автора,

распространенность эндотелиальной дисфункции у женщин составила 51,2%, у мужчин – 52,4% [11]. Е.В. Болотова и И.М. Комиссарова провели исследование эндотелиальной функции у 862 жителей Краснодарского края с повышенным сердечно-сосудистым риском. Средний возраст обследованных женщин и мужчин составил 56,0 и 61,7 года, средний индекс массы тела – 31,28 и 32,53 соответственно. 72,5 и 87% страдали артериальной гипертензией, 36,4 и 63,5% курили, 24,9 и 28,5% имели повышенный уровень глюкозы крови. В этом исследовании распространенность эндотелиальной дисфункции была 68,4% среди женщин и 71,7% среди мужчин [12].

Частота эндотелиальной дисфункции среди обследованных нами онкологических пациентов оказалась существенно выше, чем в обоих популяционных исследованиях. В отношении исследования «Меридиан-РО» это могло объясняться более высоким уровнем факторов риска у онкологических больных, чем в популяционном

исследовании: они старше, среди них выше распространенность курения, несколько выше – сахарного диабета. Объяснить таким же образом расхождения с Краснодарским исследованием невозможно, так как люди, обследованные в популяции, не отличались от наших пациентов по возрасту и были более коморбидными – у них была больше распространенность сахарного диабета, артериальной гипертензии, курения и ожирения.

Заключение

У пациентов с солидными злокачественными новообразованиями, которые не получали лучевой или химиотерапии, выявлена высокая частота эндотелиальной дисфункции, превышавшая таковую в популяции, сопоставимой по возрасту и с более высоким уровнем традиционных сердечно-сосудистых факторов риска. Полученные данные позволяют предположить, что рак играет самостоятельную роль в развитии эндотелиальной дисфункции. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Исследование проведено в рамках диссертационной работы «Влияние полихимиотерапии на жесткость сосудов и функцию эндотелия». Финансирование осуществлялось Сеченовским Университетом за счет средств на утвержденные научно-исследовательские работы.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

О.В. Андреева – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ и интерпретация полученных данных, статистический анализ, концепция и дизайн статьи, написание и редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Н.Н. Семенов – ресурсное обеспечение исследования, утверждение итогового варианта текста рукописи; Д.Ю. Щекочихин – концепция

и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ и интерпретация полученных данных, утверждение итогового варианта текста рукописи; А.И. Новикова, В.Д. Левина и А.А. Шмелева – концепция и дизайн статьи, написание и редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Н.А. Потемкина – сбор и обработка материала, анализ и интерпретация полученных данных, утверждение итогового варианта текста рукописи; М.А. Озова – дизайн методологии, утверждение итогового варианта текста рукописи; З.А. Кули-Заде – статистический анализ, утверждение итогового варианта текста рукописи; М.Г. Полтавская – статистический анализ, концепция и дизайн статьи, написание и редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

1. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, Herrmann J, Porter C, Lyon AR, Lancellotti P, Patel A, DeCara J, Mitchell J, Harrison E, Moslehi J, Witteles R, Calabro MG, Orecchia R, de Azambuja E, Zamorano JL, Krone R, Iakobishvili Z, Carver J, Armenian S, Ky B, Cardinale D, Cipolla CM, Dent S, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol.* 2020;31(2):171–190. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.023.
2. Zaorsky NG, Churilla TM, Egleston BL, Fisher SG, Ridge JA, Horwitz EM, Meyer JE. Causes of death among cancer patients. *Ann Oncol.* 2017;28(2):400–407. doi: 10.1093/annonc/mdw604.
3. Guan T, Zhang H, Yang J, Lin W, Wang K, Su M, Peng W, Li Y, Lai Y, Liu C. Increased Risk of Cardiovascular Death in Breast Cancer Patients Without Chemotherapy or (and) Radiotherapy: A Large Population-Based Study. *Front Oncol.* 2021;10:619622. doi: 10.3389/fonc.2020.619622.
4. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, Tocchetti CG, Moslehi JJ, Groarke JD, Bergler-Klein J, Khoo V, Tan LL, Anker MS, von Haehling S, Maack C, Pudil R, Barac A, Thavendiranathan P, Ky B, Neilan TG, Belenkov Y, Rosen SD, Iakobishvili Z, Sverdlov AL, Hajjar LA, Macedo AVS, Manisty C, Ciardiello F, Farmakis D, de Boer RA, Skouri H, Suter TM, Cardinale D, Witteles RM, Fradley MG, Herrmann J, Cornell RF, Wechelaker A, Mauro MJ, Milojkovic D, de Lavallade H, Ruschitzka F, Coats AJS, Seferovic PM, Chioncel O, Thum T, Bauersachs J, Andres MS, Wright DJ, López-Fernández T, Plummer C, Lenihan D. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(11):1945–1960. doi: 10.1002/ejhf.1920.



5. Aleman BM, Moser EC, Nuver J, Suter TM, Maraldo MV, Specht L, Vrieling C, Darby SC. Cardiovascular disease after cancer therapy. *EJC Suppl.* 2014;12(1):18–28. doi: 10.1016/j.ejcsup.2014.03.002.
6. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GYH, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tarmargo J, Torbicki A, Suter TM; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(36):2768–2801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211.
7. Sturgeon KM, Deng L, Bluethmann SM, Zhou S, Trifiletti DM, Jiang C, Kelly SP, Zaorsky NG. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. *Eur Heart J.* 2019;40(48):3889–3897. doi: 10.1093/eurheartj/ehz766.
8. Трякин АА, Бесова НС, Волков НМ, Гладков ОА, Карасева ВВ, Сакаева ДД, Страдаева ИЮ, Фадеева НВ. Практические рекомендации по общим принципам проведения противоопухолевой лекарственной терапии. Злокачественные опухоли. 2021;11(3s2-1):23–35. doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-01. [Tryakin AA, Besova NS, Volkov NM, Gladkov OA, Karaseva VV, Sakaeva DD, Stradaeva IYu, Fadeeva NV. [Practical guidelines on general principles of antitumor medical therapy]. *Malignant Tumours.* 2021;11(3s2-1):23–35. Russian. doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-01.]
9. Koene RJ, Prizmet AE, Blaes A, Konety SH. Shared Risk Factors in Cardiovascular Disease and Cancer. *Circulation.* 2016;133(11):1104–1114. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406.
10. Парфенов АС. Ранняя диагностика сердечно сосудистых заболеваний с использованием аппаратно-программного комплекса «Ангиоскан-01». Поликлиника. 2012;(2-1):70–74. [Parfenov AS. [Early diagnosis of cardiovascular disorders with the use of Angioscan-01 device and software package]. *Poliklinika [Polyclinic].* 2012;(2-1):70–74. Russian.]
11. Филиппов ЕВ. Эндотелиальная дисфункция у населения Рязанской области – распространенность и факторы риска (по данным исследования Меридиан-РО). Российский кардиологический журнал. 2014;(11):57–61. doi: 10.15829/1560-4071-2014-11-57-61. [Filippov EV. [Endothelial dysfunction in Ryzan region inhabitants – prevalence and risk factors (by the data from Meridian-RO)]. *Russian Journal of Cardiology.* 2014;(11):57–61. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2014-11-57-61.]
12. Болотова ЕВ, Комиссарова ИМ. Частота эндотелиальной дисфункции у лиц с факторами риска сердечнососудистых заболеваний. Доктор.Ру. 2018;4(148):53–58. [Bolotova EV, Komissarova IM. [The Prevalence of Endothelial Dysfunction in People at Risk for Cardiovascular Disorders]. *Doctor.Ru.* 2018;4(148):53–58. Russian.]
13. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, Hamburg NM, Lüscher TF, Shechter M, Taddei S, Vita JA, Lerman A. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation.* 2012;126(6):753–767. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.093245.
14. Hamburg NM, Keyes MJ, Larson MG, Vasan RS, Schnabel R, Pryde MM, Mitchell GF, Sheffy J, Vita JA, Benjamin EJ. Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117(19):2467–2474. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.748574.
15. Inohara T, Endo A, Melloni C. Unmet Needs in Managing Myocardial Infarction in Patients With Malignancy. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:57. doi: 10.3389/fcvm.2019.00057.
16. Ridker PM. Targeting inflammatory pathways for the treatment of cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2014;35(9):540–543. doi: 10.1093/eurheartj/ehz398.
17. Guo Y, Xu F, Lu T, Duan Z, Zhang Z. Interleukin-6 signaling pathway in targeted therapy for cancer. *Cancer Treat Rev.* 2012;38(7):904–910. doi: 10.1016/j.ctrv.2012.04.007.
18. Thomas JA 2nd, Gerber L, Bañez LL, Moreira DM, Rittmaster RS, Andriole GL, Freedland SJ. Prostate cancer risk in men with baseline history of coronary artery disease: results from the REDUCE Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21(4):576–581. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-1017.
19. Toya T, Sara JD, Corban MT, Taher R, Godo S, Herrmann J, Lerman LO, Lerman A. Assessment of peripheral endothelial function predicts future risk of solid-tumor cancer. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(6):608–618. doi: 10.1177/2047487319884246.
20. Borgquist S, Giobbie-Hurder A, Ahern TP, Garber JE, Colleoni M, Láng I, Debled M, Ejertsen B, von Moos R, Smith I, Coates AS, Goldhirsch A, Rabaglio M, Price KN, Gelber RD, Regan MM, Thürlimann B. Cholesterol, Cholesterol-Lowering Medication Use, and Breast Cancer Outcome in the BIG 1-98 Study. *J Clin Oncol.* 2017;35(11):1179–1188. doi: 10.1200/JCO.2016.70.3116.
21. Nissen SE. Effect of intensive lipid lowering on progression of coronary atherosclerosis: evidence for an early benefit from the Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) trial. *Am J Cardiol.* 2005;96(5A):61F–68F. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.07.013.
22. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, Stein KD, Alteri R, Jemal A. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(4):271–289. doi: 10.3322/caac.21349.
23. Jørgensen TL, Hallas J, Friis S, Herrstedt J. Comorbidity in elderly cancer patients in relation to overall and cancer-specific mortality. *Br J Cancer.* 2012;106(7):1353–1360. doi: 10.1038/bjc.2012.46.
24. Armenian SH, Xu L, Ky B, Sun C, Farol LT, Pal SK, Douglas PS, Bhatia S, Chao C. Cardiovascular Disease Among Survivors of Adult-Onset Cancer: A Community-Based Retrospective Cohort Study. *J Clin Oncol.* 2016;34(10):1122–1130. doi: 10.1200/JCO.2015.64.0409.
25. Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО, ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020. 239 с. [Kaprin AD, Starinskiy VV, Shakhzadova AO. [Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году]. Moscow: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – Branch of the National Medical Research Center of Radiology; 2020. 239 p. Russian.]
26. Кириченко ЮЮ, Ильгисонис ИС, Беленков ЮН, Привалова ЕВ, Найманн ЮИ, Лямин АМ, Кожевникова МВ, Коробкова ЕО, Хабарова НВ, Огородников НВ. Влияние полихимиотерапии на функцию эндотелия и микроциркуляцию у больных раком желудка. Кардиология. 2020;60(2):89–95. doi: 10.18087/cardio.2020.2.n908. [Kirichenko YuYu, Ilgisonis IS, Belenkov YuN, Privalova EV, Naymann Yul, Lyamin AM, Kozhevnikova MV, Korobkova EO, Khabarova NV, Ogorodnikov NV. The effect of chemotherapy on endothelial function and microcirculation in patients with gastric cancer. *Kardiologiya [Cardiology].* 2020;60(2):89–95. doi: 10.18087/cardio.2020.2.n908.]
27. Yersal Ö, Eryilmaz U, Akdam H, Meydan N, Barutca S. Arterial Stiffness in Breast Cancer Patients Treated with Anthracycline and Trastuzumab-Based Regimens. *Cardiol Res Pract.* 2018;2018:5352914. doi: 10.1155/2018/5352914.
28. Cedervall J, Dimberg A, Olsson AK. Tumor-Induced Local and Systemic Impact on Blood Vessel Function. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:418290. doi: 10.1155/2015/418290.



Prevalence of endothelial dysfunction and increased vascular stiffness in patients with solid malignancies

O.V. Andreeva¹ • N.N. Semenov² • D.Yu. Shchekochikhin¹ •
A.I. Novikova¹ • N.A. Potemkina¹ • M.A. Ozova¹ • Z.A. Kuli-Zade¹ •
V.D. Levina¹ • A.A. Shmeleva¹ • M.G. Poltavskaya¹

Background: Endothelial dysfunction is recognized as one of the early markers of cardiovascular disorders. It is supposed to be a potential predictor of cardiovascular complications in patients receiving adjuvant and neoadjuvant chemotherapy.

Aim: To estimate the prevalence of endothelial dysfunction in solid cancer patients compared to that in individuals without any malignancies.

Materials and methods: This observational study included 74 patients with solid malignancies, mostly gastrointestinal. Prior to polychemotherapy, all patients were examined for endothelial function of small and large arteries (AngioScan-01, Fiton, Russia) and peripheral artery stiffness (pulse wave contour analysis and occlusion test). The results were compared with those of the Russian population trials of endothelial dysfunction – Meridian-RO (Ryazan region) and trial in the rural population of the Krasnodar region.

Results: Compromised vasodilation and smaller arteries tone were found in 64.9% (48/74) of the cancer patients, while impaired vasodilation of larger muscular arteries was present in 94.6% (70/74) of the patients. According to the Meridian-RO trial in the Ryazan region, endothelial

dysfunction had been found in 51.2% (n=341) of women and 52.4% (n=300) of men, whereas the Krasnodar regional population data had shown it in 68.4% (n=353) of women and 71.7% (n=253) of men.

Conclusion: The prevalence of endothelial dysfunction in the patients with solid malignancies, who have not undergone any chemo- or radiation therapy, is significantly higher than in the population of comparable age, conventional cardiovascular risk factors, and comorbidities. No significant increase of vascular stiffness was identified.

Key words: endothelial dysfunction, arterial stiffness, cardiooncology, malignant neoplasms, pulse wave rate, cancer, occlusion test

For citation: Andreeva OV, Semenov NN, Shchekochikhin DYu, Novikova AI, Potemkina NA, Ozova MA, Kuli-Zade ZA, Levina VD, Shmeleva AA, Poltavskaya MG. Prevalence of endothelial dysfunction and increased vascular stiffness in patients with solid malignancies. Almanac of Clinical Medicine. 2022;50(2):103–110. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-022.

Received 1 December 2021; revised 1 July 2022; accepted 5 July 2022; published online 13 July 2022

Funding

The study was performed as a part of the thesis research "The influence of polychemotherapy on vascular stiffness and endothelial function", with financial support from the Sechenov University from the approved research budget.

Conflict of interests

The authors declare no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Authors' contributions

O.V. Andreeva, the study concept and design, data collection and management, analysis and interpretation of the results, statistical analysis, the paper concept and design, text writing and editing, approval of the final version of the manuscript; N.N. Semenov, trial resource provision, approval of the final version of the manuscript; D.Yu. Shchekochikhin, the study concept and design, data collection and management, analysis and interpretation of the results, approval of the final version of the manuscript; A.I. Novikova, V.D. Levina, and A.A. Shmeleva, the paper concept and design, text writing and editing, approval of the final version of the manuscript; N.A. Potemkina, data collection and management, analysis and interpretation of the results, approval of the final version of the manuscript; M.A. Ozova, design of methodology, approval of the final version of the manuscript; Z.A. Kuli-Zade, statistical analysis, approval of the final version of the manuscript; M.G. Poltavskaya, statistical analysis, the paper concept and design, text writing and editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Olga V. Andreeva – Postgraduate Student, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostic¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3028-7124>

✉ Ul. Novatorov 36–3–472, Moscow, 119421, Russian Federation. Tel.: +7 (926) 776 71 91.

E-mail: snyf@yandex.ru

Nikolai N. Semenov – MD, PhD, Head of Department of Chemotherapy²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4691-7490>

Dmitry Yu. Shchekochikhin – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostic¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8209-2791>

Alena I. Novikova – Assistant Professor, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostic¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2972-1795>

Nadezhda A. Potemkina – Postgraduate Student, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostic¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5296-9313>

Maryana A. Ozova – Postgraduate Student, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostic¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1710-5506>

Zubeida A. Kuli-Zade – Postgraduate Student, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostic¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1612-4131>

Victoria D. Levina – Postgraduate Student, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostic¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5859-5583>

Anna A. Shmeleva – Postgraduate Student, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostic¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5620-5852>

Maria G. Poltavskaya – MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostic¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4463-2897>

¹ N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; ul. Rossolimo 11–2, Moscow, 119021, Russian Federation

² City Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov; Leninskiy prospekt 8, Moscow, 119049, Russian Federation



Оригинальная статья

Полиморфизм гена *CYP2C19* и его влияние на долгосрочный прогноз при инфаркте миокарда

Солодун М.В.¹ • Якушин С.С.¹ • Мосейчук К.А.¹ • Филиппов Е.В.¹

Солодун Мария Валерьевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0268-0612>
✉ 390026, г. Рязань, ул. Высоковольная, 9, Российская Федерация. Тел.: +7 (920) 634 20 55. E-mail: mariyasolodun@mail.ru

Якушин Сергей Степанович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1394-3791>. E-mail: ssyakushin@yandex.ru

Мосейчук Ксения Анатольевна – канд. мед. наук, доцент кафедры поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4444-2439>. E-mail: ka.moseychuk@gmail.com

Филиппов Евгений Владимирович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7688-7176>. E-mail: dr.philippov@gmail.com

Обоснование. Несмотря на достижения интервенционных и медикаментозных методов лечения, смертность после инфаркта миокарда (ИМ) остается высокой, что актуализирует поиск предикторов неблагоприятного прогноза. Установлена ассоциативная связь носительства аллелей со сниженной функциональной активностью гена *CYP2C19* с частотой возникновения сердечно-сосудистых событий. В ряде исследований показано негативное влияние *2 и *3 аллельных вариантов данного полиморфного гена на течение постинфарктного периода. Однако в большинстве из них период наблюдения варьировал в диапазоне от 3 месяцев до 1 года.

Цель – оценить влияние полиморфизма гена *CYP2C19* (*2, *3) на долгосрочный прогноз у пациентов, перенесших ИМ с подъемом сегмента ST.

Материал и методы. В открытое проспективное двуцентровое исследование включено 145 пациентов в возрасте от 45 до 75 лет, перенесших ИМ с подъемом сегмента ST. В течение 1 года после ИМ все пациенты принимали рекомендованные для улучшения прогноза препараты – статины, клопидогрел в составе двойной антиагрегантной терапии, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Прогноз оценивался спустя 12 месяцев по достижению конечных точек: смерть от сердечно-сосудистых причин и повторный нефатальный ИМ, а также через 5 лет по достижению таких конечных точек, как общая летальность и повторный нефатальный ИМ.

Результаты. В течение 1 года наблюдения из 145 респондентов от сердечно-сосудистых причин умерли 4,8% пациентов (n=7), повторный нефатальный ИМ зарегистрирован у 8,3% (n=12). Носители генотипов *1*2 и *1*3 полиморфного гена *CYP2C19* были в 3,27 раза больше

подвержены возникновению повторного ИМ в течение 1 года по сравнению с обладателями других генотипов (относительный риск 3,27; 95% доверительный интервал [1,03; 10,36], p=0,03). По истечении пятилетнего периода наблюдения данная ассоциативная связь нивелируется. Влияния изучаемых полиморфизмов на общую и сердечно-сосудистую летальность не установлено (p>0,05). За пятилетний период прослежено 107 человек. Из них умерли 14 (13,0%), еще у 15 (14,0%) пациентов произошел повторный нефатальный ИМ.

Заключение. Генотипы *1*2 и *1*3 полиморфного гена *CYP2C19*, ответственного за метаболизм клопидогрела, служат факторами риска неблагоприятного 12-месячного прогноза после перенесенного ИМ с подъемом сегмента ST. В последующем влияние полиморфизма гена *CYP2C19* на исходы нивелируется и не имеет ассоциативной связи с пятилетним прогнозом. Для улучшения годового прогноза ИМ с подъемом сегмента ST необходим как можно более ранний персонализированный подход к выбору антиагрегантной терапии, основанный на результатах генетического анализа по полиморфному гену *CYP2C19*.

Ключевые слова: полиморфизм, фармакогенетика, прогноз, инфаркт миокарда, ген *CYP2C19*, клопидогрел

Для цитирования: Солодун МВ, Якушин СС, Мосейчук КА, Филиппов ЕВ. Полиморфизм гена *CYP2C19* и его влияние на долгосрочный прогноз при инфаркте миокарда. Альманах клинической медицины. 2022;50(2):111–116. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-016.

Поступила 21.04.2022; доработана 11.05.2022; принята к публикации 01.06.2022; опубликована онлайн 03.06.2022

¹ ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; 390026, г. Рязань, ул. Высоковольная, 9, Российская Федерация

Особый интерес современной кардиологии представляет поиск факторов неблагоприятного долгосрочного прогноза у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ). Несмотря на достижения интервенционных и медикаментозных методов лечения, смертность после ИМ остается высокой. Согласно данным литературы, от 5 до 15% больных, выписавшихся из стационара после ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST), умирают в первый год после индексного события [1], а у 20–35% пациентов случается повторный ИМ в течение шести лет [2]. Среди причин неблагоприятного прогноза выделяют генетическую устойчивость к лекарственным препаратам, связанную с полиморфизмом некоторых генов [3, 4]. Изучается вопрос влияния полиморфизма генов, ответственных за фармакокинетику и фармакодинамику антиагрегантов, на отдаленный прогноз при ИМ, в частности *CYP2C19*. В ряде исследований установлено негативное влияние *2 и *3 аллельных вариантов данного полиморфного гена на течение постинфарктного периода. Однако в большинстве из них период наблюдения пациентов варьировал в диапазоне от 3 месяцев до 1 года. В предыдущем исследовании мы выявили трехкратное повышение риска возникновения повторного ИМ у носителей аллелей *2 и *3 гена *CYP2C19* в срок 12 месяцев после ИМпST [5]. В связи с этим представляется интересным оценить влияние указанного полиморфизма на пятилетний прогноз у пациентов после перенесенного ИМпST и сравнить полученные данные с результатами однолетнего наблюдения.

Цель исследования – оценить влияние полиморфизма гена *CYP2C19* (*2, *3) на долгосрочный прогноз у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

Материал и методы

В открытое проспективное двуцентровое исследование было включено 145 пациентов, находившихся на стационарном лечении по поводу ИМпST.

Критерии включения: подписание пациентом информированного согласия на участие в исследовании; мужчины и женщины в возрасте 45–75 лет.

Критерии исключения: тяжелая сопутствующая патология, имеющая самостоятельное негативное влияние на прогноз; абсолютные противопоказания к назначению бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, статинов, антиагрегантов;

прием лекарственных средств, способных вызвать значимые межлекарственные взаимодействия с основными группами лекарственных препаратов, применяющихся в лечении ИМ; хроническая болезнь почек III и более высоких стадий (пациенты со скоростью клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м²); психические заболевания; злоупотребление алкоголем и наркотическими средствами.

Включенные в исследование пациенты с первого дня госпитализации в течение 1 года получали статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторы, клопидогрел в составе двойной антиагрегантной терапии. По истечении 12 месяцев клопидогрел был отменен. Остальная терапия сохранялась с возможной заменой препаратов в пределах групп и с коррекцией дозировок.

Генотипирование выполнено методом полимеразной цепной реакции с электрофоретической схемой детекции результата SNP-ЭКСПРЕСС (НПФ «Литех», Россия) после выделения ДНК из лейкоцитов венозной крови.

Прогноз оценивали в два этапа – спустя 12 месяцев и по истечении 5 лет по достижению конечных точек, в качестве которых были выбраны смерть от сердечно-сосудистых причин и повторный нефатальный ИМ для 12-месячного прогноза, а также общая летальность и повторный нефатальный ИМ для 5-летнего прогноза.

Проведение настоящей работы одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России 8 ноября 2013 г. Работа выполнена в соответствии с этическими принципами проведения биомедицинских исследований, отраженными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Все респонденты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании перед включением в него. Оценка достижения конечных точек при 5-летнем прогнозе проводилась с устного согласия пациента или его родственника (в случае смерти респондента) при телефонном контакте.

Статистическую обработку материала выполняли при помощи программ MS Excel 2007, Statsoft Statistica 10.0. Правильность распределения частот генотипов определялась соответствием равновесию Харди – Вайнберга. Анализ различия частот качественных признаков в двух независимых группах проводился с использованием критерия χ^2 по Пирсону или точного критерия Фишера (при значении абсолютных частот в таблице сопряженности менее 5). Для определения



связи признака с неблагоприятным исходом рассматривали относительный риск и его 95% доверительный интервал. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

В изучаемую выборку включено 145 пациентов, из них 106 (73,1%) мужчин и 39 (26,9%) женщин. Средний возраст респондентов составил 61,0 (8,5) года.

В течение 1 года наблюдения из 145 респондентов от сердечно-сосудистых причин умерли 4,8% пациентов ($n=7$), повторный нефатальный ИМ зарегистрирован у 8,3% пациентов ($n=12$).

Для выявления ассоциативной связи полиморфизма генов с годовым и 5-летним исходом ИМпСТ мы разделили всю выборку на две группы: пациенты, достигшие конечных точек, и пациенты, не имеющие неблагоприятных клинических ситуаций за наблюдаемый отрезок времени. Проведено сравнение частот возникновения конечных точек для различных генотипов и аллелей гена *CYP2C19*.

Приводим для наглядности в табл. 1 и 2 данные, полученные нами при оценке годового прогноза [6]. Полиморфизм гена *CYP2C19* по истечении 12 месяцев от перенесенного ИМпСТ не был ассоциирован с изменением частоты смертельных случаев от сердечно-сосудистых причин ($p > 0,05$). Однако было обнаружено влияние указанного полиморфного гена на вероятность возникновения повторного ИМ. Носительство генотипов *1*2 и *1*3 статистически значимо увеличивало риск развития повторного ИМ в 3,27 раза ($p=0,03$, 95% ДИ [1,03; 10,36]).

Обратимся к оценке пятилетнего прогноза. За этот период нам удалось получить информацию по 107 респондентам. За пятилетний период умерли 14 (13,0%) человек, еще у 15 (14,0%) пациентов произошел повторный нефатальный ИМ. Сравнительный анализ частоты встречаемости конечных точек у носителей различных генотипов по полиморфному гену *CYP2C19* приведен в табл. 3 и 4. Статистически значимых различий между носителями разной генетической информации по полиморфному гену *CYP2C19* получено не было ($p > 0,05$).

Обсуждение

Ассоциативная связь носительства аллелей со сниженной функциональной активностью гена *CYP2C19* с частотой возникновения сердечно-сосудистых событий выявлена достаточно давно. В многочисленных исследованиях показано

Таблица 1. Сравнительный анализ вероятности смертельного исхода в течение 1 года после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от полиморфизма гена *CYP2C19*

Генотип/аллель	Летальный исход, абс.		Значение p	Относительный риск [95% доверительный интервал]
	да	нет		
«Быстрые метаболизаторы» (*1*1)	5	79	0,37	1,82 [0,36; 9,05]
«Промежуточные метаболизаторы» (*1*2 + *1*3)	2	53	0,46	0,66 [0,13; 3,26]
«Медленные метаболизаторы» (*2*3)	0	6	0,74	–
*1	12	211	0,28	1,96 [0,45; 8,57]
*2	2	53	0,50	0,78 [0,17; 3,17]
*3	0	18	0,41	–

Таблица 2. Сравнительный анализ вероятности возникновения повторного инфаркта миокарда в течение 1 года в зависимости от полиморфизма гена *CYP2C19*

Генотип/аллель	Инфаркт миокарда, абс.		Значение p	Относительный риск [95% доверительный интервал]
	да	нет		
«Быстрые метаболизаторы» (*1*1)	4	80	0,07	0,36 [0,12; 1,15]
«Промежуточные метаболизаторы» (*1*2 + *1*3)	8	47	0,03	3,27 [1,03; 10,36]
«Медленные метаболизаторы» (*2*3)	0	6	0,59	–
*1	16	207	0,21	0,60 [0,30; 1,34]
*2	6	43	0,27	0,96 [0,40; 2,79]
*3	2	16	0,45	1,37 [0,35; 5,39]

увеличение числа острых ишемических событий у носителей *2 и *3 аллелей данного полиморфизма [7, 8]. Однако сведения о времени их свершения весьма разнородны. В большинстве работ выявлено влияние аллелей – медленных метаболизаторов только на краткосрочные негативные исходы [9], реже встречаются данные о неблагоприятном отдаленном прогнозе [10]. По результатам трехлетнего наблюдения наши коллеги установили более высокий риск достижения комбинированной конечной точки, включающей инсульт, инфаркт миокарда и коронарную ангиопластику [11].

Таблица 3. Сравнительный анализ вероятности смертельного исхода в течение 5 лет после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от полиморфизма гена *CYP2C19*

Генотип/аллель	Летальный исход, абс.		Значение <i>p</i>	Относительный риск [95% доверительный интервал]
	да	нет		
«Быстрые метаболизаторы» (*1*1)	10	55	0,38	1,62 [0,54; 4,82]
«Промежуточные метаболизаторы» (*1*2 + *1*3)	4	34	0,72	0,73 [0,24; 2,16]
«Медленные метаболизаторы» (*2*3)	0	4	0,57	–
*1	24	144	0,32	1,64 [0,60; 4,50]
*2	4	29	0,86	0,92 [0,34; 2,46]
*3	0	13	0,15	–

Таблица 4. Сравнительный анализ вероятности возникновения повторного инфаркта миокарда в течение 5 лет в зависимости от полиморфизма гена *CYP2C19*

Генотип/аллель	Инфаркт миокарда, абс.		Значение <i>p</i>	Относительный риск [95% доверительный интервал]
	да	нет		
«Быстрые метаболизаторы» (*1*1)	7	58	0,59	0,57 [0,22; 1,44]
«Промежуточные метаболизаторы» (*1*2 + *1*3)	8	30	0,39	2,08 [0,82; 5,28]
«Медленные метаболизаторы» (*2*3)	0	4	0,59	–
*1	22	146	0,83	0,75 [0,36; 1,58]
*2	6	27	0,57	1,37 [0,61; 3,10]
*3	2	11	0,51	1,11 [0,30; 4,12]

В настоящем исследовании мы не обнаружили усугубления прогноза в отношении сердечно-сосудистой летальности в случае наличия полиморфизма *CYP2C19* как на протяжении 1 года наблюдения, так и при оценке пятилетнего прогноза. Вместе с тем мы установили, что носительство *1*2 и *1*3 *CYP2C19* сопряжено с возрастанием риска повторного ИМ в 3,27 раза в течение 1 года от индексного события и не увеличивает частоту возникновения повторного ИМ в пятилетнем периоде. Такие результаты можно объяснить тем, что в течение первого года после индексного события

вероятность возникновения повторных сердечно-сосудистых катастроф наиболее высока. Именно в этой связи пациентам рекомендована двойная антиагрегантная терапия. При недостаточной эффективности клопидогрела, обусловленной генетическими особенностями, наблюдается рост числа острых сердечно-сосудистых событий. После отмены клопидогрела, спустя год от ИМпST, обе группы пациентов в равной степени подвержены риску возникновения конечных точек, именно поэтому по истечении пятилетнего периода наблюдения мы не видим между ними статистически значимых различий. Следовательно, влияние полиморфизма гена *CYP2C19* на частоту сердечно-сосудистых катастроф реализуется только в период терапии клопидогрелом через ослабление его терапевтического эффекта у гетерозигот *1*2 и *1*3 и не проявляется после прекращения приема препарата. Таким образом, перед назначением клопидогрела на долгосрочный прием для прогнозирования терапевтической эффективности препарата представляется целесообразным проведение фармакогенетического тестирования по полиморфному гену *CYP2C19*.

Данные, схожие с нашими, но полученные в более короткие сроки наблюдения, встречаются в литературе. Так, в одном из исследований выявлено увеличение числа острых ишемических событий, включающих смерть и нефатальный ИМ, в течение 90 дней после чрескожного коронарного вмешательства и отсутствие ассоциативной связи с этими событиями спустя 12 месяцев наблюдения у носителей двух аллелей со сниженной функциональной активностью [12]. Учитывая высокую распространенность носительства данных генотипов у больных с ишемической болезнью сердца, полученные нами результаты еще раз подчеркивают необходимость уделять пристальное внимание ведению пациентов именно в ранние сроки после перенесенного ИМ.

В настоящее время широко изучаются возможности персонализированного подхода к назначению антиагрегантов на основе фармакогенетического анализа, результаты исследований свидетельствуют о преимуществах такого подхода в отношении снижения риска тромботических осложнений и частоты кровотечений [13, 14]. На основании данных нашего исследования можно также постулировать необходимость персонализированного подхода к назначению антиагрегантов в течение первого года с целью повышения эффективности фармакотерапии ИМпST.



Заключение

Генотипы *1*2 и *1*3 полиморфного гена *CYP2C19*, ответственного за метаболизм клопидогрела, служат факторами риска неблагоприятного 12-месячного прогноза после перенесенного ИМпСТ, что выражается в увеличении частоты возникновения случаев повторного нефатального ИМ. В последующем влияние полиморфизма гена *CYP2C19* на исходы нивелируется и не имеет

ассоциативной связи с пятилетним прогнозом. Таким образом, для улучшения годового прогноза ИМпСТ необходим как можно более ранний персонализированный подход к выбору антиагрегантной терапии, основанный на результатах генетического анализа по полиморфному гену *CYP2C19*, поскольку именно в этот период вероятность неблагоприятного исхода наиболее высока. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

М.В. Солодун – разработка дизайна исследования, набор клинического материала, анализ и интерпретация результатов, написание

и редактирование текста; С.С. Якушин – концепция и дизайн исследования, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; К.А. Мосейчук – набор клинического материала, анализ и интерпретация результатов; Е.В. Филиппов – концепция и дизайн статьи, редактирование текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

- Canadian Cardiovascular Society; American Academy of Family Physicians; American College of Cardiology; American Heart Association, Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, Hochman JS, Krumholz HM, Lamas GA, Mullany CJ, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC Jr, Anbe DT, Kushner FG, Ornato JP, Pearle DL, Sloan MA, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Halperin JL, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(2):210–247. doi: 10.1016/j.jacc.2007.10.001.
- Шпектор АВ, Васильева ЕЮ. Современные подходы к вторичной профилактике острого инфаркта миокарда. *Креативная кардиология*. 2014;(2):71–80. [Shpektor AV, Vasilieva EYu. [Secondary prevention of myocardial infarction: state of art]. *Creative Cardiology*. 2014;(2):71–80. Russian.]
- Joob B, Wiwanitkit V. CYP2C19*2 polymorphism and clopidogrel resistance. *Arch Cardiol Mex*. 2020;90(4):544. doi: 10.24875/ACM.20000396.
- Pereira NL, Rihal CS, So DYF, Rosenberg Y, Lennon RJ, Mathew V, Goodman SG, Weinshilboum RM, Wang L, Baudhuin LM, Lerman A, Hasan A, Iturriaga E, Fu YP, Geller N, Bailey K, Farkouh ME. Clopidogrel Pharmacogenetics. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019;12(4):e007811. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.007811.
- Солодун МВ, Аксентьев СБ, Никифоров АА, Селезнев СВ, Якушин СС. Оценка влияния генетических факторов на отдаленный прогноз у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016;25(3):31–36. [Solodun MV, Aksent'ev SB, Nikiforov AA, Seleznev SV, Yakushin SS. [Evaluation of the influence of genetic factors on long-term prognosis in patients with myocardial infarction]. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2016;25(3):31–36. Russian.]
- Солодун МВ, Якушин СС. Предикторы долгосрочного прогноза при инфаркте миокарда: фокус на фармакогенетику. *Архив внутренней медицины*. 2016;6(2):51–54. doi: 10.20514/2226-6704-2016-6-2-51-54. [Solodun MV, Yakushin SS. [Predictors of long-term prognosis of myocardial infarction: focus on the pharmacokinetics]. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2016;6(2):51–54. Russian. doi: 10.20514/2226-6704-2016-6-2-51-54.]
- Sibbing D, Stegheer J, Latz W, Koch W, Mehili J, Dörrler K, Morath T, Schömig A, Kastrati A, von Beckerath N. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2009;30(8):916–922. doi: 10.1093/eurheartj/ehp041.
- Liu Y, Liu N, Li W, Shao H, Zhi H, Li J. Relationship of CYP2C19*2 and CYP2C19*3 gene polymorphism with clopidogrel response variability and recurrent cardiovascular events in Chinese patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Pharmacology*. 2013;91(3–4):165–172. doi: 10.1159/000346736.
- Wallentin L, James S, Storey RF, Armstrong M, Barratt BJ, Horrow J, Husted S, Katus H, Steg PG, Shah SH, Becker RC; PLATO investigators. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet*. 2010;376(9749):1320–1328. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61274-3.
- Harmsze AM, van Werkum JW, Ten Berg JM, Zwart B, Bouman HJ, Breet NJ, van 't Hof AW, Ruven HJ, Hackeng CM, Klungel OH, de Boer A, Deneer VH. CYP2C19*2 and CYP2C9*3 alleles are associated with stent thrombosis: a case-control study. *Eur Heart J*. 2010;31(24):3046–3053. doi: 10.1093/eurheartj/ehq321.
- Gronich N, Lavi I, Lejbkovicz F, Pinchev M, Zoabi Y, Auriel E, Saliba W, Rennert G. Ischemic stroke and myocardial ischemia in clopidogrel users and the association with CYP2C19 loss-of-function homozygosity: a real-world study. *Pharmacogenomics J*. 2021;21(3):402–408. doi: 10.1038/s41397-021-00218-8.
- Zhang Y, Zhao X, Ye Y, Li Q, Zeng Y. Clinical Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention Over Time on the Basis of CYP2C19 Polymorphisms. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2022;79(2):183–191. doi: 10.1097/FJC.0000000000001164.



13. Claassens DMF, Vos GJA, Bergmeijer TO, Hermans RS, van 't Hof AWJ, van der Harst P, Barbaato E, Morisco C, Tjon Joe Gin RM, Asselbergs FW, Mosterd A, Herrman JR, Dewilde WJM, Janssen PWA, Kelder JC, Postma MJ, de Boer A, Boersma C, Deneer VHM, Ten Berg JM. A Geno-

type-Guided Strategy for Oral P2Y₁₂ Inhibitors in Primary PCI. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1621–1631. doi: 10.1056/NEJMoa1907096.

14. Al-Rubaish AM, Al-Muhanna FA, Alshehri AM, Al-Mansori MA, Alali RA, Khalil RM, Al-Farady KA, Cyrus C, Sulieman MM, Vatte C, Loza BL,

Claassens DMF, Asselbergs FW, Al-Ali AK. Bed-side testing of CYP2C19 vs. conventional clopidogrel treatment to guide antiplatelet therapy in ST-segment elevation myocardial infarction patients. *Int J Cardiol*. 2021;343:15–20. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.08.051.

CYP2C19 gene polymorphism and its impact on the long-term prognosis after myocardial infarction

M.V. Solodun¹ • S.S. Yakushin¹ • K.A. Moseichuk¹ • E.V. Filippov¹

Background: Despite advanced in interventional and medical treatment, mortality after myocardial infarction (MI) remains high, which necessitates the search for predictors of poor outcome. An association between the gene *CYP2C19* alleles with lower functional activity and the rates of cardiovascular events has been found. In a number of studies, negative impact of the *2 and *3 alleles of this polymorphic gene on the post-infarction course was shown. However, in most of these studies the patients were followed up from 3 months to 1 year.

Aim: To evaluate the effect of *CYP2C19* gene polymorphism (*2, *3) on the long-term prognosis in patients with a history of ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI).

Materials and methods: This open-label prospective two-center study included 145 patients aged 45 to 75 years with a history of STEMI. For 1 year from STEMI on, all the patients were taking medications recommended for outcome improvement, such as statins, clopidogrel as a component of dual antiplatelet therapy, beta-blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors. The outcomes were assessed at 12 months by the endpoints of cardiovascular death and recurrent non-fatal MI, and at 5 years by the endpoints of overall mortality and recurrent non-fatal MI.

Results: During one year of the follow up, 7 of 145 patients (4.8%) died from cardiovascular causes. Recurrent MI occurred in 8.3% (n = 12) of the patients. The carriers of *1*2 and *1*3 genotypes of the polymorphic *CYP2C19* gene were 3.27-fold

more likely to experience recurrent MI within 1 year, compared to the carriers of other genotypes (relative risk = 3.27 [95% confidence interval 1.03; 10.36], p = 0.03). After 5 years of the follow up, this association has disappeared. No influence of the assessed polymorphisms on overall and cardiovascular mortality was found (p > 0.05). One hundred and seven (107) patients were followed up for 5 years; 14 (13.0%) of them died, other 15 patients (14.0%) had recurrent MIs.

Conclusion: *2 and *3 alleles of the polymorphic *CYP2C19* gene responsible for the metabolism of clopidogrel, are risk factors of an unfavorable 12-month outcome after STEMI. Subsequently, the influence of the *CYP2C19* gene polymorphism on the outcomes evades and is not associated with a 5-year prognosis. To improve post-STEMI outcomes at 1 year, it is necessary to implement the earliest personalized approach to antiplatelet treatment based on the results of the *CYP2C19* gene polymorphism analysis.

Key words: polymorphism, pharmacogenetics, prognosis, myocardial infarction, *CYP2C19* gene, clopidogrel

For citation: Solodun MV, Yakushin SS, Moseichuk KA, Filippov EV. CYP2C19 gene polymorphism and its impact on the long-term prognosis after myocardial infarction. *Almanac of Clinical Medicine*. 2022;50(2):111–116. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-016.

Received 21 April 2022; revised 11 May 2022; accepted 1 June 2022; published online 3 June 2022

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contribution

M.V. Solodun, the study design, clinical data collection, analysis and interpretation of the results, text writing and editing; S.S. Yakushin, the study concept and design, text editing, approval of the final version of the manuscript; K.A. Moseichuk, clinical data collection, analysis and interpretation of the results; E.V. Filippov, the study concept and design, text editing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Mariya V. Solodun – MD, PhD, Assistant Professor, Chair of Polyclinic Therapy, Preventive Medicine and General Medical Practice¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0268-0612>

✉ 9 Vysokovol'tnaya ul., Ryazan, 390026, Russian Federation. Tel.: +7 (920) 634 20 55.

E-mail: mariyasolodun@mail.ru

Sergey S. Yakushin – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy with a Course of Medical and Social Assessment¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1394-3791>.

E-mail: ssyakushin@yandex.ru

Kseniia A. Moseichuk – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Polyclinic Therapy, Preventive Medicine and General Medical Practice¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4444-2439>.

E-mail: ka.moseychuk@gmail.com

Evgenii V. Filippov – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Department of Polyclinic Therapy, Preventive Medicine and General Medical Practice¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7688-7176>.

E-mail: dr.philippov@gmail.com

¹Ryazan State Medical University; 9 Vysokovol'tnaya ul., Ryazan, 390026, Russian Federation



Клиническое наблюдение

Одномоментное эндоваскулярное клипирование створок митрального клапана «край-в-край» и закрытие ушка левого предсердия у пациента высокого хирургического риска

Семитко С.П.¹ • Асадов Д.А.¹ • Рогатова А.Н.¹ • Степанов А.В.¹ • Месяц Н.С.¹ • Пак Н.Л.¹ • Сандодзе Т.С.¹ • Фоменко В.В.¹ • Камолов И.Х.¹ • Панков А.Н.¹ • Захарова О.В.¹ • Азаров А.В.^{1,2} • Чернышева И.Е.¹ • Иоселиани Д.Г.¹

Митральная недостаточность – один из наиболее распространенных клапанных пороков сердца, золотым стандартом ее коррекции признано открытое хирургическое вмешательство. Однако пациентам высокого хирургического риска его не всегда выполняют. Фибрилляция предсердий – частый спутник недостаточности митрального клапана. Она значительно увеличивает риск развития ишемических инсультов и системных тромбоэмболий, что определяет назначение антикоагулянтной терапии. Длительный прием антикоагулянтов влечет за собой повышение риска геморрагических осложнений. Выполнение процедуры эндоваскулярного закрытия ушка левого предсердия позволяет снизить риски как эмболических, так и геморрагических осложнений.

В статье описано клиническое наблюдение, представляющее собой первый в Российской Федерации опыт успешного одномоментного выполнения двух процедур – эндоваскулярного ремоделирования митрального клапана методом клипирования створок «край-в-край» и закрытия ушка левого предсердия с помощью

окклюдера Amplatzer Amulet. Пациенту 85 лет с выраженной митральной недостаточностью было отказано в открытом хирургическом вмешательстве ввиду высокого хирургического риска. Тяжелое состояние пациента было обусловлено фибрилляцией предсердий, раком прямой кишки и выраженной анемией. Пациенту выполнено одномоментное последовательное клипирование створок митрального клапана и закрытие ушка левого предсердия. При контрольной чреспищеводной эхокардиографии отмечено значительное снижение степени митральной регургитации. Осложнений на госпитальном этапе и в раннем послеоперационном периоде не зарегистрировано.

Отсутствие убедительных данных и результатов исследований не позволяют определить четкие показания и противопоказания для объединения двух процедур в одну хирургическую сессию. Тем не менее одномоментное выполнение эндоваскулярного клипирования створок митрального клапана и имплантации окклюдера в ушко левого предсердия может стать методом выбора для лечения пациентов с тяжелой

недостаточностью митрального клапана, профилактики эмболических и геморрагических осложнений у коморбидных пациентов высокого хирургического риска.

Ключевые слова: митральная недостаточность, фибрилляция предсердий, закрытие ушка левого предсердия, MitraClip

Для цитирования: Семитко СП, Асадов ДА, Рогатова АН, Степанов АВ, Месяц НС, Пак НЛ, Сандодзе ТС, Фоменко ВВ, Камолов ИХ, Панков АН, Захарова ОВ, Азаров АВ, Чернышева ИЕ, Иоселиани ДГ. Одномоментное эндоваскулярное клипирование створок митрального клапана «край-в-край» и закрытие ушка левого предсердия у пациента высокого хирургического риска. Альманах клинической медицины. 2022;50(2):117–126. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-014.

Поступила 03.03.2022; доработана 14.04.2022; принята к публикации 20.04.2022; опубликована онлайн 12.05.2022

Митральная недостаточность (МН) – один из наиболее распространенных пороков клапанов сердца, которым страдает примерно каждый десятый взрослый в возрасте 75 лет и старше. Это прогрессирующее заболевание достоверно ухудшает качество жизни пациента и прогноз выживаемости. Для симптоматических пациентов с умеренной или тяжелой МН еще недавно

существовала только одна опция, способная обеспечить улучшение прогноза, – открытое хирургическое вмешательство в условиях искусственного кровообращения для выполнения пластики или протезирования митрального клапана (МК). Это сложная кардиохирургическая операция, реабилитация после которой требует значительных усилий и времени [1]. По данным А. Atchley, хирургическое лечение получают не более 2% из



Семитко Сергей Петрович – д-р мед. наук, профессор кафедры интервенционной кардиоангиологии Института профессионального образования, директор Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1268-5145>. E-mail: semitko@mail.ru

Асадов Джамиль Арифович – канд. мед. наук, доцент кафедры интервенционной кардиоангиологии Института профессионального образования, врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8635-0893>

✉ 101000, г. Москва, Сверчков пер., 5, Российская Федерация. Тел.: +7 (910) 453 73 53. E-mail: asadov_djamil@mail.ru

Роганова Анна Николаевна – заведующая отделением функциональной диагностики Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0187-2516>. E-mail: roganny@mail.ru

Степанов Александр Валентинович – заведующий отделением анестезиологии и реаниматологии Научно-практического центра интервенционной

кардиоангиологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4009-4596>. E-mail: savi2002@mail.ru

Месяц Наталья Сергеевна – врач функциональной диагностики отделения функциональной диагностики Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии¹. E-mail: mesyatsnataliya@yandex.ru

Пак Наталья Лероновна – врач функциональной диагностики отделения функциональной диагностики Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии¹. E-mail: pnl1981@mail.ru

Сандодзе Тамара Соломоновна – канд. мед. наук, заведующая отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4540-7747>. E-mail: doc.sandodze@mail.ru

Фоменко Виктория Владимировна – врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2124-7929>. E-mail: fomenko-victoria90@mail.ru

Камолов Имомали Хамдамович – врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению Научно-практического центра интервенционной

кардиоангиологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8148-6510>. E-mail: kamolovimomali@yandex.ru

Панков Андрей Николаевич – канд. мед. наук, заведующий отделением сердечно-сосудистой хирургии Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2681-4243>. E-mail: pandoc@mail.ru

Захарова Ольга Владимировна – канд. мед. наук, врач-кардиолог кардиохирургического отделения Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии¹. E-mail: 1336644@mail.ru

Азаров Алексей Викторович – канд. мед. наук, доцент кафедры интервенционной кардиоангиологии Института профессионального образования¹; вед. науч. сотр., заведующий отделом эндоваскулярного лечения сердечно-сосудистых заболеваний и нарушения ритма²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7061-337X>. E-mail: azarov_al@mail.ru

Чернышева Ирина Евгеньевна – канд. мед. наук, заместитель директора по лечебной работе¹. E-mail: avstreyh@yahoo.com

Иоселиани Давид Георгиевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой интервенционной кардиоангиологии Института профессионального образования¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6425-7428>. E-mail: davidgi@mail.ru

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

примерно 1,7 млн нуждающихся в нем пациентов с умеренно тяжелой или тяжелой МН (III степень и более) [2]. С разработкой и внедрением в клиническую практику транскатетерной малоинвазивной системы пластики МК MitraClip у значительной доли тяжелых коморбидных пациентов высокого хирургического риска появился шанс на эффективное малоинвазивное лечение.

Частым спутником недостаточности МК выступает фибрилляция предсердий (ФП). При наличии ФП в результате расстройства координированного сокращения предсердий расширяется полость левого предсердия, ухудшается общая сократительная способность миокарда, замедляется и секвестрируется кровотока. Все это обуславливает значительное увеличение рисков развития ишемических инсультов и системных тромбоэмболий, особенно у пациентов пожилого возраста [3]. В подавляющем большинстве случаев источником мигрирующих тромбов становится ушко левого предсердия (УЛП). Учитывая прогностическую и социальную значимость тромбоэмболических осложнений, для профилактики ишемических инсультов рекомендовано принимать пероральные антикоагулянты (ПОАК) [4]. Однако длительный прием ПОАК ассоциирован с риском геморрагических осложнений, особенно у коморбидных пациентов, каковыми являются

большинство больных пожилого и старческого возраста [5–7].

Эндоваскулярное закрытие УЛП стало альтернативой длительной терапии ПОАК для профилактики ишемических инсультов у пациентов с неклапанной ФП. Исследование PROTECT AF показало сравнимую эффективность окклюдера УЛП Watchman и ПОАК варфарина в предотвращении кардиоэмболического синдрома и смерти от сердечно-сосудистых или неясных причин [8]. У пациентов с сочетанием высокого риска тромбоэмболических событий и кровотечений именно закрытие УЛП способно предотвратить кровотечения за счет сокращения продолжительности приема антикоагулянтной терапии [9].

Имея в виду, что носители показаний для транскатетерной пластики МК «край-в-край» и для закрытия УЛП – пациенты одного профиля, клинически логично и оправданно рассмотреть возможность одномоментного проведения двух процедур, которые технически выполняются по одинаковой траектории. Комбинация данных процедур способна как минимизировать операционные риски, обусловленные трансептальным доступом, так и уменьшить риск геморрагических и тромбоэмболических осложнений в отдаленные сроки после вмешательства. В литературе представлены единичные публикации,



посвященные одномоментному выполнению эндоваскулярной пластики МК и закрытию УЛП. К примеру, группа авторов во главе с А. Schade опубликовала 1 случай успешной одномоментной комбинированной процедуры клипирования створок МК и закрытия УЛП. Авторы сообщают о возможных трудностях, обусловленных выбором оптимальной области перегородки для транссептальной пункции, которая может быть удобна только для одной из двух вышеупомянутых процедур. Авторы полагают, что комбинированный подход не может быть рассмотрен как универсальный для данной когорты пациентов, однако видится оправданным при тщательном отборе кандидатов [10].

Учитывая данные литературы и общие для двух разных процедур чрескожный и транссептальный доступы к митральному клапану и УЛП, мы посчитали возможным выполнение двух вмешательств одномоментно у пациента с МН и ФП высокого хирургического риска. На базе Научно-практического центра интервенционной кардиологии Сеченовского университета 27 ноября 2021 г. впервые в Российской Федерации было успешно выполнено одномоментное эндоваскулярное ремоделирование МК методом клипирования створок «край-в-край» и закрытие ушка левого предсердия с помощью окклюдера Amplatzer Amulet.

Описание клинического наблюдения

Пациент К. 85 лет поступил с жалобами на одышку при небольшой физической нагрузке, жжение в грудном отделе позвоночника с иррадиацией в правую лопатку, головокружения, прекращающиеся на правом боку. Острые нарушения мозгового кровообращения и перенесенный инфаркт миокарда отрицает.

Из анамнеза известно, что пациент страдает артериальной гипертонией более 10 лет. Боли за грудной давящего, сжимающего характера беспокоят в течение нескольких лет, купируются самостоятельно в покое или после приема Валидола. После эндоскопического вмешательства по поводу стеноза фатерова соска в 2020 г. (папиллосфинктеротомия) стал отмечать частый пульс, появилась одышка при физических нагрузках. При обследовании по месту жительства выявили анемию тяжелой степени (78 г/л), ФП по данным электрокардиографии, был назначен апиксабан, который пациент принимает в течение последних 2 лет. Там же по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлен умеренный стеноз аортального клапана, расширение полости левого предсердия, гипертрофия миокарда левого желудочка без зон асинергии, митральная регургитация 3-й степени, признаки легочной гипертензии.

Пациент наблюдается у онколога по поводу рака прямой кишки T2N0M0 2-й степени (высокодифференцированная аденокарцинома).

По данным первичного осмотра рост 157 см, масса тела 60 кг (индекс массы тела 24). Состояние при осмотре относительно удовлетворительное, положение не вынужденное. Частота дыхательных движений 20 в минуту, дыхание везикулярное проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, аритмичны, отмечается систолический шум в первой и второй точках аускультации. Частота сердечных сокращений 63 уд/мин, артериальное давление 115/70 мм рт. ст.

По результатам лабораторных методов обследования общий и биохимический анализы крови без особенностей. Снижение гемоглобина до 92 г/л. Исследование системы гемостаза: агрегация 19% (норма 37–67%), международное нормализованное отношение 1,17 (норма 0,85–1,15), фибриноген 1,8 г/л (норма 1,8–4 г/л), активированное частичное тромбопластиновое время 29,2 с (норма 24–34 с).

По заключению электрокардиограмма при поступлении: ФП, частота сердечных сокращений 63 уд/мин. Горизонтальное положение электрической оси сердца. PQ 120 мс, QRS 80 мс, QT 360 мс.

По данным компьютерной томографии органов грудной клетки свежих очаговых или инфильтративных изменений в легких не определяется. Диффузный пневмофиброз обоих легких, утолщение междольковых септ, единичные узелковые фиброзные уплотнения обоих легких. Корни легких структурны, трахея и главные бронхи не стенозированы. Визуализируются просветы сегментарных и субсегментарных бронхов, утолщение стенок бронхов. Жидкость в плевральных полостях не визуализируется, плевральные листки не утолщены. Увеличенных лимфатических узлов на исследуемом уровне не определяется. Пневмофиброз. Атерокальциноз аорты и клапанов сердца. Расширение легочной артерии. Дуга аорты в восходящем отделе до 4,0 см, легочный ствол расширен до 3,5 см.

ЭхоКГ (В- и М-режим) при поступлении. Исследование выполнено на фоне ФП. Левый желудочек: конечно-диастолический размер – 5,1 см (норма до 5,5 см), конечно-систолический размер – 3,1 см, толщина межжелудочковой перегородки – 1,1–1,2 см, толщина задней стенки левого желудочка – 1,1 см, конечно-диастолический объем – 104 мл, конечно-систолический объем – 40 мл, фракция выброса – 61% (по Симпсону). Гипертрофия миокарда левого желудочка, преимущественно в области межжелудочковой перегородки. Глобальная и сегментарная сократимость миокарда левого желудочка удовлетворительная, фракция выброса 62%. Правый желудочек не расширен. Увеличение левого и правого предсердий. В полости УЛП признаков застоя и тромбоза не

выявлено. Формирование стеноза аортального клапана легкой степени тяжести. Аортальная недостаточность 1-й степени. Аортальный клапан: трехстворчатый, створки уплотнены с включениями кальция, амплитуда раскрытия створок – 1,4 см (норма > 1,5 см). Систолический кровоток: V_{\max} 2,7 м/с, PGr 29/15 мм рт. ст. МК: створки неравномерно уплотнены, несколько утолщены, движение разнонаправленное. Длина задней створки 10,5 мм, диаметр фиброзного кольца 38 мм, диастолический кровоток: монофазный на фоне ФП V_{\max} 1,1 м/с, PGr 5,4 мм рт. ст. Регургитация 3-й степени (эксцентричная струя митральной недостаточности, направленная одним потоком вдоль межпредсердной перегородки, достигающая основания левого предсердия). Объем регургитации 30,3 мл; полезная площадь регургитации – 0,18 см². Трикуспидальный клапан: регургитация 3,5 степени. Легочная артерия: диаметр ствола легочной артерии – 27 мм, V_{\max} 0,8 м/с, PGr 2,5 мм рт. ст. Давление в легочной артерии 52 мм рт. ст. Нижняя полая вена: 17 мм, не расширена, коллабирует на вдохе более 50%. Перикард: выпота в полости перикарда не выявлено.

В связи с тяжелыми сопутствующими заболеваниями и высоким операционным риском принято решение о проведении малоинвазивной одномоментной операции. Под общей анестезией правым трансфеморальным доступом выполнена антеградная катеризация нижней полой вены. На проводнике 0,035" в полость правого предсердия проведена система доставки иглы для транссептальной пункции. Под контролем чреспищеводной ЭхоКГ (ЧП ЭхоКГ) сделана пункция межпредсердной перегородки с последующим расширением пункционного отверстия. Игла для транссептальной пункции заменена на супержесткий проводник 0,035". Далее по проводнику в полость левого предсердия на 3 мм доставлен управляемый направляющий катетер для системы MitraClip 24 Fr. Под флюороскопическим и ЧП ЭхоКГ контролем клипса проведена и позиционирована в левом желудочке. Выполнен последовательный захват передней и задней створок МК. По данным ЧП ЭхоКГ достигнута оптимальная коаптация створок, регургитация до 1-й степени. Выполнено высвобождение клипсы MitraClip от системы доставки. На супержестком проводнике система доставки MitraClip (24 Fr) под контролем мануальной компрессии зоны чрескожного доступа заменена на систему доставки окклюдера Amulet (14 Fr). Выполнено контрастирование полости УЛП, далее в полость УЛП доставлен и имплантирован окклюдер Amplatzer Amulet 28 мм. При контрольной ЧП ЭхоКГ позиционирование окклюдера адекватное, раскрытие полное. Провокационная проба отрицательная, система доставки отцеплена.

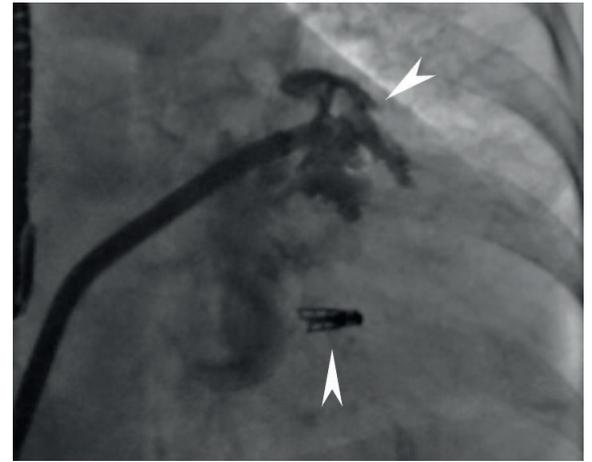


Рис. 1. Рентгенография после клипирования створок митрального клапана клипсой MitraClip. Селективное контрастирование ушка левого предсердия через систему доставки для оценки анатомии (указано стрелками)

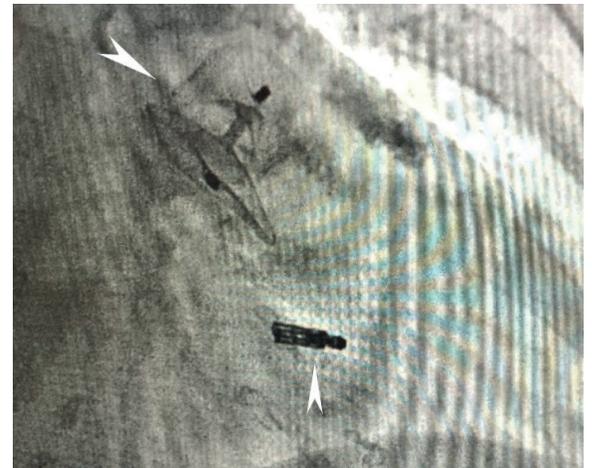


Рис. 2. Рентгенография после установки окклюдера Amulet в ушко левого предсердия. Визуализируется ранее установленная клипса MitraClip (указано стрелками)

Доставочный интродьюсер извлечен, выполнен мануальный пассивный гемостаз, наложена асептическая давящая повязка. Касательно дезагрегантной и антикоагулянтной терапии, всего было введено 12500 МЕ гепарина натрия, во время процедуры осуществлялось четырехкратное измерение АСТ (activated clotting time – активированное время свертывания крови), целевые значения поддерживались в диапазоне 250–300 с. Вмешательство прошло без осложнений. Пациент экстубирован, переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии для динамического наблюдения. Рентгенографический результат представлен на рис. 1, 2.

По результатам ЧП ЭхоКГ после вмешательства: в проекции МК визуализируется 1 клипса,

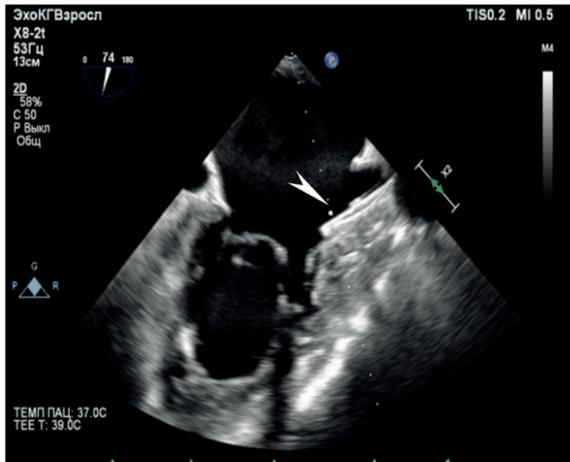


Рис. 3. В ушке левого предсердия визуализируется гиперэхогенная структура – окклюдер (указано стрелкой)

митральная регургитация до 1-й степени (площадь струи регургитации $4,5 \text{ см}^2$), величина коаптации менее 3 мм. Площадь отверстия МК – $4,7 \text{ см}^2$. Кольцо МК = $3,45/3,8 \text{ см}$. Средний диастолический градиент на МК – $2,1 \text{ мм рт. ст.}$ Место имплантации клипсы без особенностей. Количество струй регургитации – 1, тип регургитации – эксцентрический, распространяющийся вдоль межпредсердной перегородки. В просвете УЛП визуализируется плотно фиксированный окклюдер. Периферического кровотока по краям окклюдера не выявлено. В месте пункции межпредсердной перегородки визуализируется лево-правый сброс до 3 мм. Данные ЧП ЭхоКГ после вмешательства приведены на рис. 3–5.

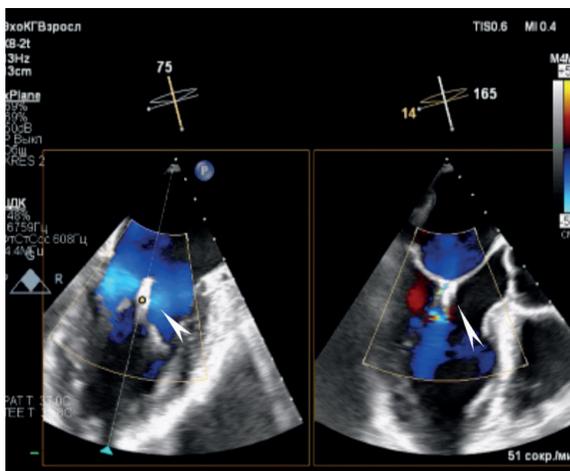


Рис. 5. В проекции митрального клапана лоцируется гиперэхогенная линейная структура – клипса (указано стрелкой). В режиме цветного доплеровского картирования регургитация до 1-й степени, средний градиент на митральном клапане 2 мм рт. ст.

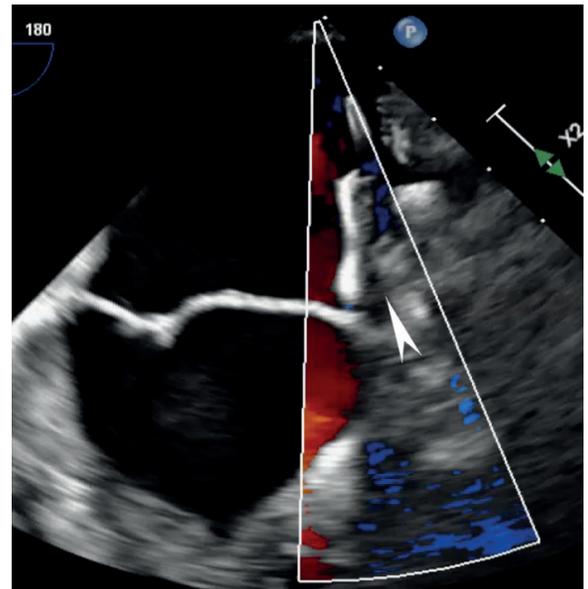


Рис. 4. В режиме цветного доплеровского картирования патологического сброса и краевых потоков в проекции установленного окклюдера в ушке левого предсердия не выявлено (окклюдер указан стрелкой)

Общее время процедуры составило 225 минут. Время флюороскопической экспозиции – 70 минут. Объем контрастного вещества йогексол-350 – 250 мл. Пациент в удовлетворительном состоянии выписан из стационара через 3 дня.

Обсуждение

При функциональной или вторичной МН створки клапана не изменены. Дисфункция клапана развивается вследствие целого ряда «внеклапанных» причин. Пионером хирургии митральных пороков считается профессор парижского Европейского госпиталя имени Жоржа Помпиду Ален Карпантье, разработавший основополагающие принципы хирургической коррекции МН. Предложенная им классификация включает этиологию, тип поражения и характер результирующей дисфункции [11]. Данные различия важны, так как определяют выбор метода лечения. При этом подавляющее большинство пациентов с диагнозом МН имеют функциональную причину ее развития [12].

Сегодня уже не вызывает сомнений, что при умеренной или тяжелой МН выжидательная тактика лечения неуместна. Следует, не дожидаясь развития необратимого патологического ремоделирования, прибегать к хирургическому лечению, которое на данный момент остается золотым стандартом при этой патологии. Однако «ахиллесовой пятой» современной кардиохирургии МК

считаются пациенты высокого хирургического риска, в группе которых результаты хирургического лечения остаются неудовлетворительными. В частности, S. Mkalaluh и соавт. [13] приводят результаты хирургического лечения 138 пациентов высокого риска. Средняя продолжительность пребывания в реанимационном отделении составила $5,3 \pm 7,5$ дня, а общая 30-дневная смертность – 18,1% ($n = 25$), что совершенно неприемлемо для современной кардиохирургии. При этом наиболее частыми послеоперационными осложнениями были респираторные и сепсис.

Минимально инвазивная коррекция МН с применением клипирующего устройства MitraClip объединяет преимущества эффективного классического хирургического и эндоваскулярного лечения. MitraClip обеспечивает транскатетерную пластику МК путем создания вертикальной линии коаптации, образующей «двухотверстный» клапан. По своей сути клипирование створок клапана «край-в-край» устройством MitraClip является малоинвазивным аналогом хирургической пластики МК по Алфиери [14], при которой края створок МК сшиваются между собой посередине. Процедура позволяет позиционировать и изменять положение в реальном времени для оптимизации уменьшения митральной регургитации, тем самым достигается максимальный гемодинамический эффект. Медиана пребывания в стационаре составляет около 2,5 дня, а улучшение самочувствия с исчезновением или существенным уменьшением симптомов МН заметно уже на госпитальном этапе наблюдения. Отмечается низкий риск рецидива – у 90% прооперированных пациентов МК сохраняет свою функцию на протяжении 10 и более лет. Безопасность и эффективность методики подтверждены результатами исследований COAPT, EVEREST II [15, 16]. Чрескожная пластика МК с использованием MitraClip показала свою эффективность и безопасность в снижении недостаточности МК и улучшении функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association, NYHA), а также прогноза заболевания [17, 18]. Ряд работ ярко демонстрируют преимущества малоинвазивной методики именно в группе пациентов высокого риска [19–21].

В литературе представлены единичные публикации, посвященные одномоментному выполнению эндоваскулярной пластики МК и закрытию УЛП. В частности, A.R.G. Francisco и соавт. сообщают о 5 пациентах, которым была выполнена окклюзия УЛП с помощью устройства Watchman

с последующей имплантацией MitraClip в рамках одной процедуры. Всем пациентам – кандидатам на MitraClip и закрытие УЛП было отказано в открытой хирургической операции из-за коморбидного фона, низкой фракции выброса (35% и менее), недостаточности кровообращения (NYHA III и IV) и прочих рисков. Первым этапом была выполнена процедура закрытия УЛП, затем клипирование створок клапана. Все 5 пациентов были прооперированы правым трансфеморальным трансвенозным доступом с преудушиванием области доступа двумя устройствами Perclose ProGlide (Abbott Vascular, США). Все пациенты выписаны в течение 24–36 часов. Перипроцедурных или ранних послеоперационных осложнений зарегистрировано не было. Все пациенты отметили улучшение клинической симптоматики, ЭхоКГ через месяц показала значительное снижение МН (без значимого стеноза), оптимальное положение окклюдера и отсутствие тромбоза камер сердца. В области транссептальной пункции у всех 5 пациентов определялся небольшой гемодинамически незначимый шунтирующий сброс слева направо. Через $243 \pm 70,7$ дня сохранялось симптоматическое улучшение, без нежелательных явлений [22].

Результаты самой большой серии наблюдений одномоментной комбинированной процедуры клипирования и закрытия УЛП в одной клинике опубликованы группой авторов из Университетского центра сердца в Цюрихе (Швейцария). Исследователи сообщают о 25 пациентах с одномоментной эндоваскулярной пластикой МК и имплантацией окклюдера УЛП Amplatzer Amulet у пациентов с выраженной МН и сопутствующей ФП. Примечательно, что в качестве группы сравнения (контрольной группы) были набраны пациенты с МН и ФП, которым была выполнена только процедура клипирования «край-в-край». Все пациенты были прооперированы с марта по июнь 2016 г. Первым этапом выполнялась имплантация окклюдера, затем проводилось клипирование. Трансфеморальный трансвенозный доступ преудушивался двумя устройствами Perclose ProGlide. Прием ПАОК прекращался в день процедуры. Продолжительность пребывания в стационаре не различалась между двумя группами (7,0 дня в группе комбинированного лечения и 5,0 дня в контрольной группе, $p = 0,33$). Через 30 дней 1 пациент в группе комбинированного лечения умер от кровоизлияния в мозг (4% против 0% в контрольной группе, $p = 0,32$). У 3 пациентов было незначительное осложнение в области сосудистого доступа



(4% против 8% в контрольной группе, $p=1,00$), у 2 пациентов развилась острая почечная недостаточность (по 4% в каждой группе, $p=1,00$). Авторы сообщают, что в группе комбинированного лечения не было случаев ишемического инсульта, перикардального выпота или тампонады сердца. Геморрагический инсульт развился у 1 больного в группе комбинированного лечения. Это подчеркивает тот факт, что пациенты, перенесшие процедуры клипирования МК, составляют популяцию с высоким риском кровотечений. Данное исследование показало, что комбинированная процедура не оказывает существенного влияния на частоту острого повреждения почек и не приводит к увеличению нежелательных явлений и осложнений. Таким образом, по мнению авторов, выполнение одномоментной комбинированной процедуры клипирования и закрытия УЛП у пациентов с МН и ФП возможно и безопасно, поскольку показатели успеха и 30-дневные результаты не различались между группой пациентов, получивших комбинированное лечение, и группой с изолированным клипированием створок МК [23].

Руководствуясь отдельными сообщениями в литературе, потенциалом и опытом нашей клиники, сложившейся практикой эндоваскулярного лечения структурной патологии сердца и мультидисциплинарным подходом в работе, мы посчитали выполнение такого объединенного вмешательства возможным. Среди нескольких кандидатов на комбинированное вмешательство нами был отобран пациент с тяжелым коморбидным фоном и высоким риском как открытой операции, так и двухэтапного клипирования с последующим закрытием УЛП. Принимая во внимание небольшой мировой опыт, отсутствие отечественного и собственного опыта, мы заранее обсудили стратегию и этапы с привлечением анестезиологов, специалистов по визуализации и кардиохирургов. Учитывая тяжесть основной патологии, коллегиально было принято решение первым этапом скорректировать МН, а проведение второго этапа закрытия УЛП оставить на рассмотрение и решение интраоперационно, в зависимости от сложности и длительности первого этапа, стабильности пациента, технических аспектов в виде адекватной визуализации, точки пункции перегородки, положения установленной клипсы относительно траектории системы доставки окклюдера и др.

Остается открытым вопрос последовательности выполнения манипуляций в случае их объединения в одну хирургическую сессию.

Необходимо иметь в виду также опыт зарубежных коллег, которые сообщают, что при длительной процедуре с постоянным промыванием интродьюсеров следует избегать риска развития объемной перегрузки и возможного угнетения систолической функции [23]. Большинство авторов – и мы разделяем эту точку зрения – считают, что по целому ряду причин первым этапом предпочтительно выполнять закрытие УЛП [10, 23, 24]. Во-первых, закрытие УЛП выполняется системой доставки меньшего диаметра (13, 14 Fr), чем система доставки MitraClip (24 Fr). Во-вторых, манипуляции по доставке и репозиционированию окклюдера не должны создавать потенциальных рисков компрометации результата клипирования створок МК. Эти технические аспекты должны быть отдельным предметом дискуссии. Несмотря на то что страховое финансовое возмещение подразумевает раздельное выполнение процедур митраклипирования и закрытия УЛП в большинстве стран [23], включая Российскую Федерацию, комбинированные процедуры в ряде случаев представляются предпочтительными для пациентов высокого хирургического и геморрагического рисков. Оптимальный режим и продолжительность антикоагулянтной терапии после закрытия УЛП остаются вопросом дискуссии и дальнейших клинических исследований. Так, например, довольно сложный протокол комбинированной антикоагулянтной и дезагрегантной терапии был протестирован в исследовании PROTECT AF у пациентов среднего и низкого риска геморрагических осложнений: варфарин и ацетилсалициловая кислота (100 мг) в течение 45 дней, далее до 6 месяцев – ацетилсалициловая кислота (100 мг) и клопидогрел (75 мг), затем только ацетилсалициловая кислота (100 мг). У пациентов с высоким риском кровотечения (по данным регистра ASAP) двойная антиагрегантная терапия успешно снижала число инсультов и тромбозов в течение 6 месяцев, при этом данные о частоте кровотечений в этой группе еще не опубликованы [24]. В нашем случае, учитывая высокий риск геморрагических осложнений, мы ограничились назначением на 14 дней низкомолекулярного гепарина натрия в терапевтической дозе и клопидогрела (75 мг), а далее – монотерапии клопидогрелом на неопределенно долгий срок в условиях динамического наблюдения.

Заключение

Следует иметь в виду, что все опубликованные к настоящему времени данные об эффективности и безопасности одномоментного



эндоваскулярного клипирования створок МК «край-в-край» и закрытия ушка левого предсердия имеют существенные ограничения, поскольку являются ретроспективными одноцентровыми исследованиями или единичными наблюдениями. Необходимо дальнейшее накопление опыта, в том числе в рамках рандомизированных исследований с длительным периодом наблюдения.

В приведенном нами клиническом наблюдении использование одного доступа и одной пункции перегородки для двух процедур позволило снизить хирургические риски и обеспечить хороший результат лечения. Нам еще предстоит его оценить в отдаленном периоде, как и взвесить потенциальные риски комбинированного подхода.

Необходимо уделять внимание возможности комфортного выполнения обеих процедур через один транссептальный пункционный доступ в каждом конкретном случае на этапе отбора

больных для комбинированной хирургии. Нельзя пренебрегать фактом неизбежного увеличения общей продолжительности процедуры и общей анестезии у пациентов высокого хирургического риска. На основании одного успешного клинического наблюдения мы не можем рекомендовать подобную тактику для рутинного применения. Отсутствие убедительных данных исследований не позволяет выделить четкие показания или противопоказания к объединению двух достаточно сложных по отдельности процедур в одну оперативную сессию. Вместе с тем представленный единичный опыт нашей клиники свидетельствует о том, что одномоментное эндоваскулярное клипирование створок при митральной недостаточности и закрытие ушка левого предсердия технически выполнимы, эффективны и безопасны при тщательном отборе пациентов высокого хирургического риска. ☺

Дополнительная информация

Согласие пациента

Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Альманах клинической медицины».

Финансирование

Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов

С.П. Семитко – оперирование пациентов, редактирование текста; Д.А. Асадов – первый ассистент на операции, написание текста; А.Н. Рогатова – ультразвуковая поддержка операции, анализ источников литературы; А.В. Степанов – анестезиологическая поддержка и наблюдение в реанимационном блоке; Н.С. Месяц и Н.Л. Пак – ультразвуковая поддержка операции, редактирование текста; Т.С. Сандодзе – второй ассистент на операциях, редактирование текста; В.В. Фоменко – описание клинической части, анализ данных; И.Х. Камолов – подбор и анализ источников литературы; А.Н. Панков – хирургическое

обеспечение, редактирование текста; О.В. Захарова – лечащий врач пациентов, редактирование текста; А.В. Азаров – связь с представителями производителя, редактирование текста; И.Е. Чернышева – отбор пациентов для операции, редактирование текста; Д.Г. Иоселиани – консультации, концепция и дизайн статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

1. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368(9540):1005–1011. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69208-8.
2. Atchley A. Treating Mitral Regurgitation in High Risk Patients [Internet]. *Heart Valve Technology*. 2019 Jan 14. Available from: <https://www.dicardiology.com/article/treating-mitral-regurgitation-high-risk-patients>.
3. Essa H, Hill AM, Lip GYH. Atrial Fibrillation and Stroke. *Card Electrophysiol Clin*. 2021;13(1):243–255. doi: 10.1016/j.csep.2020.11.003.
4. Аракелян МГ, Бокерия ЛА, Васильева ЕЮ, Голицын СП, Голухова ЕЗ, Горев МВ, Давтян КВ, Драпкина ОМ, Кропачева ЕС, Кучинская ЕА, Лайович ЛЮ, Миронов НЮ, Мишина ИЕ, Панченко ЕП, Ревешвили АШ, Рзаев ФГ, Таттарский БА, Уцумуева МД, Шахматова ОО, Шлевков НБ, Шпектор АВ, Андреев ДА, Артюхина ЕА, Барбараш ОЛ, Галявич АС, Дуляков ДВ, Зенин СА, Лебедев ДС, Михайлов ЕН, Новикова НА, Попов СВ, Филатов АГ, Шляхто ЕВ, Шубик ЮВ. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):190–260. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4594. [Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, Golitsyn SP, Golukhova EZ, Gorev MV, Davtyan KV, Drapkina OM, Kropacheva ES, Kuchinskaya EA, Lajovich LYu, Mironov NYu, Mishina IE, Panchenko EP, Revishvili AS, Rzaev FG, Tatarsky BA, Utsumueva MD, Shakhmatova OO, Shlevkov NB, Shpektor AV, Andreev DA, Artyukhina EA, Barbarash OL, Galyavich AS, Duplyakov DV, Zenin SA, Lebedev DS, Mikhailov EN, Novikova NA, Popov SV, Filatov AG, Shlyakhto EV, Shubik YuV. 2020 Clinical guidelines for atrial fibrillation and atrial flutter. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):190–260. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4594.]
5. Kumbhani DJ, Cannon CP, Beavers CJ, Bhatt DL, Cuker A, Gluckman TJ, Marine JE, Mehran R, Messe SR, Patel NS, Peterson BE, Rosenfield K, Spinler SA, Thourani VH. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Anticoagulant and Antiplatelet Therapy in Patients With Atrial Fibrillation or Venous Thromboembolism Undergoing Percutaneous Coronary Intervention or With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(5):629–658. doi: 10.1016/j.jacc.2020.09.011.
6. Yasuda S, Kaikita K, Akao M, Ako J, Matoba T, Nakamura M, Miyauchi K, Hagiwara N, Kimura K, Hirayama A, Matsui K, Ogawa H; AFIRE Investigators. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2019;381(12):1103–1113. doi: 10.1056/NEJMoa1904143.
7. Melkonian M, Jarzebowski W, Pautas E, Siguret V, Belmin J, Lafuente-Lafuente C. Bleeding



- risk of antiplatelet drugs compared with oral anticoagulants in older patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2017;15(7):1500–1510. doi: 10.1111/jth.13697.
8. Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, Neuzil P, Kar S. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. *Circulation.* 2011;123(4):417–424. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.976449.
 9. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Mullin CM, Sick P; PROTECT AF Investigators. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2009;374(9689):534–542. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61343-X.
 10. Schade A, Kerber S, Hamm K. Two in a single procedure: combined approach for MitraClip implantation and left atrial appendage occlusion using the Watchman device. *J Invasive Cardiol.* 2014;26(3):E32–E34.
 11. Filsoufi F, Carpentier A. Principles of reconstructive surgery in degenerative mitral valve disease. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;19(2):103–110. doi: 10.1053/j.semthor.2007.04.003.
 12. Takagi H, Ando T, Umemoto T; ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. A review of comparative studies of MitraClip versus surgical repair for mitral regurgitation. *Int J Cardiol.* 2017;228:289–294. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.153.
 13. Mkalaluh S, Szczechowicz M, Dib B, Szabo G, Karck M, Weymann A. Outcomes and Predictors of Mortality After Mitral Valve Surgery in High-Risk Elderly Patients: The Heidelberg Experience. *Med Sci Monit.* 2017;23:6193–6200. doi: 10.12659/msm.906003.
 14. Alfieri O, Maisano F, De Bonis M, Stefano PL, Torracca L, Oppizzi M, La Canna G. The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122(4):674–681. doi: 10.1067/mtc.2001.117277.
 15. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Grayburn PA, Rinaldi M, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, Brieke A, Marx SO, Cohen DJ, Weissman NJ, Mack MJ; COAPT Investigators. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med.* 2018;379(24):2307–2318. doi: 10.1056/NEJMoa1806640.
 16. Glower D, Ailawadi G, Argenziano M, Mack M, Trento A, Wang A, Lim DS, Gray W, Grayburn P, Dent J, Gillam L, Sethuraman B, Feldman T, Foster E, Mauri L, Kron I; EVEREST II Investigators. EVEREST II randomized clinical trial: predictors of mitral valve replacement in de novo surgery or after the MitraClip procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143(4 Suppl):S60–S63. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.01.047.

Simultaneous endovascular "edge-to-edge" clipping of the mitral valve leaflets and closure of the left atrial appendage in a high surgical risk patient

S.P. Semitko¹ • D.A. Asadov¹ • A.N. Rogatova¹ • A.V. Stepanov¹ • N.S. Mesyats¹ • N.L. Pak¹ • T.S. Sandodze¹ • V.V. Fomenko¹ • I.Kh. Kamolov¹ • A.N. Pankov¹ • O.V. Zakharova¹ • A.V. Azarov^{1,2} • I.E. Chernysheva¹ • D.G. Ioseliani¹

Mitral regurgitation is one of the most common valvular heart diseases, with the gold standard of its treatment being an open surgical intervention. However, it is not always performed in patients with a high surgical risk. Atrial fibrillation is a frequent companion of mitral valve regurgitation. It significantly increases the risk of ischemic strokes and systemic thromboembolism and required the administration of anticoagulants. Long-term use of anticoagulants entails an increased risk of hemorrhagic complications. Surgical endovascular closure of the left atrial appendage allows for reduction of the risks both of embolic and hemorrhagic complications.

This paper presents a clinical case of the first in Russia successful simultaneous endovascular remodeling of the mitral valve by "edge-to-edge" leaflet clipping and closure of the left atrial appendage with an Amplatzer Amulet occluder. This was an 85-year old patient with

advanced mitral regurgitation, who was not considered a candidate for an open surgery due to his high surgical risk. The severity of the patient's condition was related to atrial fibrillation, rectal cancer and severe anemia. The patient underwent simultaneous sequential clipping of the mitral valve leaflets and closure of the left atrial appendage. Control trans-esophageal echocardiography showed a significant decrease in the mitral regurgitation grade. There were no complications during the hospital stay and in the early postoperative period.

The lack of convincing data and research makes it impossible to delineate clear indications and contraindications for the combination of two procedures within one surgical session. However, simultaneous endovascular clipping of the mitral valve leaflets and an occluder implantation into the left atrial appendage may become the method of choice in the treatment of patients with severe

mitral valve regurgitation, prevention of embolic and hemorrhagic complications in high risk comorbid patients.

Key words: mitral regurgitation, atrial fibrillation, closure of the left atrial appendage, MitraClip

For citation: Semitko SP, Asadov DA, Rogatova AN, Stepanov AV, Mesyats NS, Pak NL, Sandodze TS, Fomenko VV, Kamolov IKh, Pankov AN, Zakharova OV, Azarov AV, Chernysheva IE, Ioseliani DG. Simultaneous endovascular "edge-to-edge" clipping of the mitral valve leaflets and closure of the left atrial appendage in a high surgical risk patient. *Almanac of Clinical Medicine.* 2022;50(2):117–126. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-014.

Received 3 March 2022; revised 14 April 2022; accepted 20 April 2022; published online 12 May 2022



17. Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, Smalling RW, Siegel R, Rose GA, Engeron E, Loghin C, Trento A, Skipper ER, Fudge T, Letsou GV, Massaro JM, Mauri L; EVEREST II Investigators. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2011;364(15):1395–1406. doi: 10.1056/NEJMoa1009355.
18. Feldman T, Wasserman HS, Herrmann HC, Gray W, Block PC, Whitlow P, St Goar F, Rodriguez L, Silvestry F, Schwartz A, Sanborn TA, Condado JA, Foster E. Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six-month results of the EVEREST Phase I Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(11):2134–2140. doi: 10.1016/j.jacc.2005.07.065.
19. Franzen O, Baldus S, Rudolph V, Meyer S, Knap M, Koschik D, Treede H, Barmeyer A, Schofer J, Costard-Jäckle A, Schlüter M, Reichenspurner H, Meinertz T. Acute outcomes of MitraClip therapy for mitral regurgitation in high-surgical-risk patients: emphasis on adverse valve morphology and severe left ventricular dysfunction. *Eur Heart J*. 2010;31(11):1373–1381. doi: 10.1093/eurheartj/ehq050.
20. Whitlow PL, Feldman T, Pedersen WR, Lim DS, Kipperman R, Smalling R, Bajwa T, Herrmann HC, Lasala J, Maddux JT, Tuzcu M, Kapadia S, Trento A, Siegel RJ, Foster E, Glower D, Mauri L, Kar S; EVEREST II Investigators. Acute and 12-month results with catheter-based mitral valve leaflet repair: the EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) High Risk Study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(2):130–139. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.067.
21. Rudolph V, Knap M, Franzen O, Schlüter M, de Vries T, Conradi L, Schirmer J, Treede H, Wegscheider K, Costard-Jäckle A, Meinertz T, Reichenspurner H, Baldus S. Echocardiographic and clinical outcomes of MitraClip therapy in patients not amenable to surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(21):2190–2195. doi: 10.1016/j.jacc.2011.07.047.
22. Francisco ARG, Infante de Oliveira E, Nobre Menezes M, Carrilho Ferreira P, Canas da Silva P, Nobre Â, Pinto FJ. Combined MitraClip implantation and left atrial appendage occlusion using the Watchman device: A case series from a referral center. *Rev Port Cardiol*. 2017;36(7–8):525–532. English, Portuguese. doi: 10.1016/j.repc.2016.11.012.
23. Kuwata S, Taramasso M, Zuber M, Suetsch G, Attinger-Toller A, Wicki D, Maisano F, Nietlisbach F. Feasibility of concomitant MitraClip and left atrial appendage occlusion. *Euro-Intervention*. 2017;12(16):1940–1945. doi: 10.4244/EIJ-D-16-00784.
24. Reddy VY, Möbius-Winkler S, Miller MA, Neuzil P, Schuler G, Wiebe J, Sick P, Sievert H. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(25):2551–2556. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.035.

Informed consent statement

The patient has voluntarily signed his informed consent to the publication of personal medical information in an anonymized form in the Almanac of Clinical Medicine journal.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contributions

S.P. Semitko, surgical procedure, text editing; D.A. Asadov, 1st assistant in the surgical procedure, text writing; A.N. Rogatova, intraoperative ultrasound assessment, literature analysis; A.V. Stepanov, anesthesia and management in the intensive care unit; N.S. Mesyats and N.L. Pak, intraoperative ultrasound assessment, text editing; T.S. Sandodze, 2nd assistant in the surgical procedure, text editing; V.V. Fomenko, description of the clinical part, data analysis; I.Kh. Kamolov, literature search and analysis; A.N. Pankov, surgical procedure, text editing; O.V. Zakharova, treating physician, text editing; A.V. Azarov, communications with the manufacturer representatives, text editing; I.E. Chernysheva, patient selection for the surgery, text editing; D.G. Ioseliani, consultations, the paper concept and design, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Sergey P. Semitko – MD, PhD, Professor, Chair of Interventional Cardioangiography, Institute of Professional Education; Director, Scientific and Practical Center for Interventional Cardioangiography¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1268-5145>. E-mail: semitko@mail.ru

Dzhamil A. Asadov – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Interventional Cardioangiography, Institute of Professional Education; X-ray endovascular diagnostics and Treatment Physician, Scientific and Practical Center for Interventional Cardioangiography¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8635-0893>
✉ 5 Sverchkov per., Moscow, 101000, Russian Federation. Tel.: +7 (910) 453 73 53. E-mail: asadov_djamil@mail.ru

Anna N. Rogatova – Head of Department of Functional Diagnostics, Scientific and Practical Center for Interventional Cardioangiography¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0187-2516>. E-mail: roganny@mail.ru

Alexander V. Stepanov – Head of Department of Anesthesiology and Resuscitation, Scientific and Practical Center for Interventional Cardioangiography¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4009-4596>. E-mail: savi2002@mail.ru

Natalya S. Mesyats – Functional Diagnostics Physician, Department of Functional Diagnostics, Scientific and Practical Center for Interventional Cardioangiography¹. E-mail: mesyatsnataliya@yandex.ru

Natalya L. Pak – Functional Diagnostics Physician, Department of Functional Diagnostics, Scientific and Practical Center for Interventional Cardioangiography¹. E-mail: pnl1981@mail.ru

Tamara S. Sandodze – MD, PhD, Head of Department of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, Scientific and Practical Center for

Interventional Cardioangiography¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4540-7747>. E-mail: doc.sandodze@mail.ru

Viktoriya V. Fomenko – X-ray endovascular diagnostics and Treatment Physician, Scientific and Practical Center for Interventional Cardioangiography¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2124-7929>. E-mail: fomenko-victoria90@mail.ru

Imomali Kh. Kamolov – X-ray endovascular diagnostics and Treatment Physician, Scientific and Practical Center for Interventional Cardioangiography¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8148-6510>. E-mail: kamolovimomali@yandex.ru

Andrey N. Pankov – MD, PhD, Head of Department of Cardiovascular Surgery, Scientific and Practical Center for Interventional Cardioangiography¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2681-4243>. E-mail: pandoc@mail.ru

Olga V. Zakharova – MD, PhD, Cardiologist, Cardiac Surgery Department, Scientific and Practical Center for Interventional Cardioangiography¹. E-mail: 1336644@mail.ru

Alexey V. Azarov – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Interventional Cardioangiography, Institute of Professional Education¹; Leading Research Fellow, Head of Department of Endovascular Treatment of Cardiovascular Diseases and Rhythm Disorders²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7061-337X>. E-mail: azarov_al@mail.ru

Irina E. Chernysheva – MD, PhD, Deputy Director for Medical Work¹. E-mail: avstreyh@yahoo.com

David G. Ioseliani – MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci., Head of Chair of Interventional Cardioangiography, Institute of Professional Education¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6425-7428>. E-mail: davidgi@mail.ru

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation

²Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Клиническое наблюдение

Ухудшение течения прогрессирующего интерстициального заболевания легких у пациентки с болезнью Стилла взрослых после перенесенной новой коронавирусной инфекции

Струтынская А.Д.¹ • Карнаушкина М.А.² • Овсянников Д.Ю.² • Филиппов С.А.³ • Тюрин И.Е.¹

Болезнь Стилла взрослых представляет собой редкое системное заболевание неизвестной этиологии. Ее течение нередко осложняется развитием интерстициальной пневмонии и фульминантного гепатита. Опубликованы данные, свидетельствующие об общих механизмах развития системного воспалительного процесса у пациентов с аутоиммунными заболеваниями и COVID-19. Мы представляем клиническое наблюдение 74-летней пациентки, у которой ведущими синдромами на фоне длительного медленно прогрессирующего течения болезни Стилла после перенесенной новой коронавирусной инфекции были формирование «сотового легкого» и тяжелое поражение печени. В течение 10 месяцев у нее появилась нарастающая одышка, прогрессирующие фиброзные изменения в легочной ткани с формированием «сотового легкого» и признаки печеночной недостаточности, что в связи

с поздним обращением пациентки к врачам стало причиной летального исхода. Согласно данным литературы, изменения в легочной ткани, сохраняющиеся после перенесенной новой коронавирусной инфекции у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, могут быть проявлением как резидуальных постковидных изменений, так и прогрессирующего на фоне COVID-19 поражения легких при системном заболевании. На примере данного клинического наблюдения мы хотели показать, что ключом для правильного установления диагноза служит сохраняющаяся после перенесенной новой коронавирусной инфекции полиорганное поражение, не зависящее от тяжести поражения легких. Наличие таких проявлений указывает на необходимость проведения исследования иммунологических маркеров для исключения обострения или дебюта аутоиммунного заболевания, а целью клинициста должна стать

быстрая диагностика и своевременное начало специфической терапии.

Ключевые слова: болезнь Стилла взрослых, неспецифическая интерстициальная пневмония, «сотовое легкое», COVID-19, системные заболевания соединительной ткани

Для цитирования: Струтынская АД, Карнаушкина МА, Овсянников ДЮ, Филиппов СА, Тюрин ИЕ. Ухудшение течения прогрессирующего интерстициального заболевания легких у пациентки с болезнью Стилла взрослых после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Альманах клинической медицины. 2022;50(2):127–132. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-013.

Поступила 15.07.2021; принята к публикации 20.04.2022; опубликована онлайн 28.04.2022

Блезнь Стилла взрослых представляет собой редкое системное заболевание неизвестной этиологии. Она диагностируется на основании критериев М. Yamaguchi и соавт. (1992) [цит. по [1]]. Течение заболевания нередко осложняется развитием интерстициальной пневмонии, перикардита, миокардита, синдрома активации макрофагов, острого респираторного дистресс-синдрома, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и фульминантного гепатита [1]. В 2020 г. опубликованы данные, свидетельствующие об общих механизмах развития воспалительного процесса у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани и новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Показано, что у пациентов с аутоиммунными заболеваниями увеличивается риск тяжелого течения и неблагоприятного прогноза COVID-19,

а также наблюдается прогрессирование аутоиммунных заболеваний [2].

Мы представляем клиническое наблюдение 74-летней пациентки, у которой ведущими синдромами на фоне длительного течения болезни Стилла после перенесенной новой коронавирусной инфекции были прогрессирование неспецифической интерстициальной пневмонии и развитие тяжелого поражения печени.

Клиническое наблюдение

Пациентка Е., 74 года, заболела остро в 1998 г., когда появились зудящая сыпь, артралгии, повысилась температура. В ходе проведенного обследования в крови выявлено повышение уровня лейкоцитов ($25 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофилов ($22 \times 10^9/\text{л}$), ферритина (394 мкг/л), скорости оседания эритроцитов (СОЭ, 43 мм/ч) и С-реактивного белка (СРБ, 115 мг/л). При проведении рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) наблюдалось усиление



легочного рисунка. В ходе обследования заподозрено системное заболевание соединительной ткани, был назначен преднизолон в дозе 30 мг с положительным эффектом. Через 6 месяцев вновь повысилась температура, возобновились артралгии, развился синдром Рейно, потеря массы тела за 1 месяц составила около 6 кг. Выявлено увеличение шейных, подмышечных и паховых лимфатических узлов до 2–3 см. Госпитализирована в ревматологическое отделение, где проведено обследование. Ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду (АСРА), антитела к ядерным антигенам (ANA), антинейтрофильные цитоплазматические аутоантитела (ANCA), антитела к антигенам Scl-70, PM-Scl, PCNA, Jo-1, SS-A (Ro), к двуспиральной ДНК отрицательные. При ультразвуковом исследовании и биопсии лимфатических узлов определяется реактивный лимфаденит. На рентгенограммах ОГК отмечены изменения, расцененные как ограниченный пневмосклероз. Спирография: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – 89%; объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) – 78%, ОФВ₁/ФЖЕЛ – 79%, проба с сальбутамолом 400 мкг – отрицательная. При проведении эхокардиографии (ЭхоКГ) патологии не выявлено. Пациентке поставлен диагноз «болезнь Стилла взрослых». Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном с переходом на дексаметазон. После выписки из стационара было рекомендовано продолжить прием дексаметазона. Однако в дальнейшем пациентка принимала его короткими курсами только при возникновении суставного синдрома.

Ухудшение состояния отмечено с 2017 г., когда появилась одышка при умеренных физических нагрузках, сухой кашель. Была госпитализирована в пульмонологическое отделение. В анализах крови: лейкоциты $8,5 \times 10^9$ /л, СОЭ 28 мм/ч, СРБ 11 мг/л; ферритин 25 мкг/л, щелочная фосфатаза (ЩФ) 855 Ед/л, аспаратаминотрансфераза 69 Ед/л, аланинаминотрансфераза 59 Ед/л, общий билирубин 30,2 мкмоль/л, прямой билирубин 27,3 мкмоль/л. Повышение уровней лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы, РФ, антител к нативной ДНК, ANA, АСРА, ANCA, антител к миелопероксидазе, протеиназе, антигенам Scl-70, Jo-1, антител к микросомальной фракции печени и почек, антимиохондриальных антител, криоглобулинов и иммуноглобулинов (Ig) А, М, G не выявлено. При проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости обнаружена умеренная спленомегалия ($14 \times 10 \times 9$ см), диффузные изменения печени, признаки хронического калькулезного холецистита. Бодиплетизмография: жизненная емкость

Струтынская Анастасия Дмитриевна – аспирант кафедры рентгенологии и радиологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9325-5587>. E-mail: strutynskaya@yandex.ru

Карнаушкина Мария Александровна – д-р мед. наук, профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8791-2920> ☒ 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 433 27 94. E-mail: kar3745@yandex.ru

Овсянников Дмитрий Юрьевич – д-р мед. наук, заведующий кафедрой педиатрии³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4961-384X>. E-mail: mdovskyannikov@yahoo.com

Филиппов Сергей Александрович – врач-патологоанатом отделения патологической анатомии³. E-mail: moteo88@mail.ru

Тюрин Игорь Евгеньевич – д-р мед. наук, заведующий кафедрой рентгенологии и радиологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3931-1431>. E-mail: igortyrin@gmail.com

легких (ЖЕЛ) 65%, ФЖЕЛ 69%, ОФВ₁/ФЖЕЛ 70%; общая емкость легких 68%, остаточный объем легких 63%, DL_{CO} 53%. Бронхоскопия выявила эрозивный бронхит, трансбронхиальная биопсия – признаки эндобронхита. При компьютерной томографии (КТ) ОГК наблюдались зоны «матового стекла», диффузные пневмосклеротические изменения в плевальных зонах обоих легких (рис. 1).

ЭхоКГ: камеры сердца не расширены, фракция выброса – 60%, систолическое давление в легочной артерии – 45 мм рт. ст. При выписке поставлен диагноз «болезнь Стилла взрослых, интерстициальное заболевание легких без морфологической верификации». Рекомендована терапия метилпреднизолоном в дозе 20 мг с повторной консультацией ревматолога и пульмонолога. Пациентка к врачам не обращалась и через 10–12 месяцев самостоятельно отменила препарат.

Состояние стойко стабилизировалось. В ходе обследования, проведенного в феврале 2020 г., респираторные симптомы не прогрессировали. Одышка по шкале mMRC 2 балла. На контрольной КТ ОГК – без отрицательной динамики. При проведении бодиплетизмографии и исследовании диффузионной способности легких: ЖЕЛ 64%, ФЖЕЛ 70% (падение ФЖЕЛ в течение 3 лет – менее 5%), ОФВ₁/ЖЕЛ 72%, общая емкость легких 66%, остаточный объем легких 65%, DL_{CO} 61%, СРБ 6,2 мг/л, ферритин 8 мкг/л, РФ 7 ЕД/мл, SatO₂ 97%.

В мае 2020 г. пациентка заболела COVID-19, заболевание проявлялось главным образом в виде усиления одышки (по шкале mMRC 3 балла). Лечилась амбулаторно, принимала фавипиравир, антикоагулянты, левофлоксацин. В связи с появлением одышки при минимальной физической нагрузке и в покое, а также появлением отеков нижних конечностей в сентябре 2020 г. были рекомендованы формотерол/будесонид 12/400 мкг, тиотропия бромид 18 мкг, фуросемид. Выполнена КТ ОГК, при которой описана отрицательная динамика (рис. 2). SatO₂ 92%. От предложенной госпитализации пациентка отказалась. К врачу до марта 2021 г. не обращалась, не обследовалась, продолжала принимать рекомендованную ингаляционную терапию.

В марте 2021 г. пациентка госпитализирована в больницу в тяжелом состоянии. Частота дыхательных движений 24 в минуту, SpO₂ 90%, артериальное давление 90/50 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 110 в минуту. Гемоглобин 81 г/л, эритроциты $3,62 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $5,6 \times 10^9$ /л, нейтрофилы $2,3 \times 10^9$ /л, тромбоциты 174×10^9 /л, общий билирубин 78 мкмоль/л, прямой билирубин 62 мкмоль/л, ЩФ 556 ЕД, аспаратаминотрансфераза 448,5 Ед/л, аланинаминотрансфераза 433,6 Ед/л,

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1–1, Российская Федерация

² ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»; 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Российская Федерация

³ ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова ДЗМ»; 117292, г. Москва, ул. Вавилова, 61, Российская Федерация

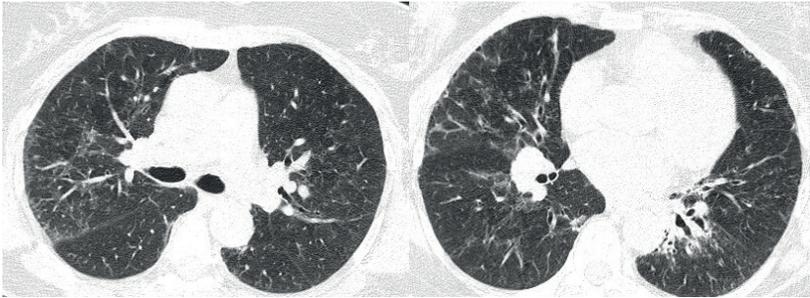


Рис. 1. Компьютерная томография органов грудной клетки: аксиальные срезы. Двусторонние распространенные зоны «матового стекла» с ретикулярными интерстициальными изменениями, утолщение стенок бронхов

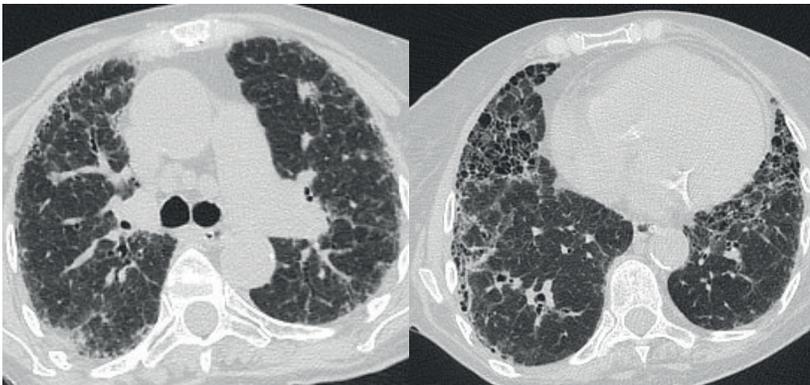


Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной клетки: аксиальные срезы. Полиморфные ретикулярные изменения на фоне зон «матового стекла». Расширение бронхов по типу бронхиолоэктазов и бронхоэктазов. Признаки «сотового легкого» в заднебазальных отделах

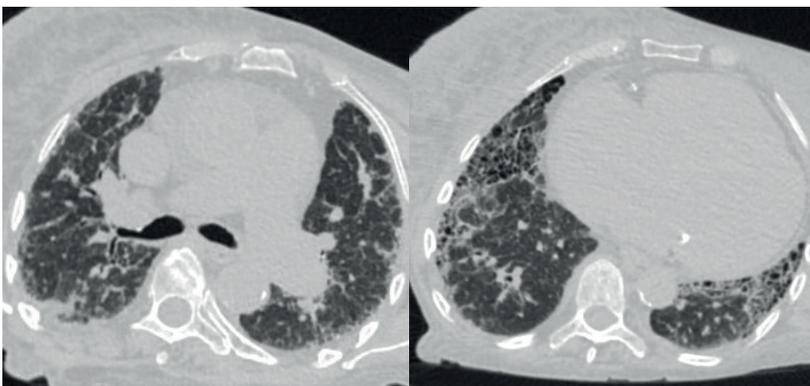


Рис. 3. Компьютерная томография органов грудной клетки: аксиальные срезы. Распространенные двусторонние фиброзные изменения на фоне увеличившихся зон «матового стекла», множественные мелкие полостные образования с формированием «сотового легкого», многочисленные бронхоэктазы и бронхиолоэктазы, что соответствует картине возможной обычной интерстициальной пневмонии или фибротическому типу неспецифической интерстициальной пневмонии

ферритин 35 мкг/л, СОЭ 32 мм/ч, СРБ 27 мг/л, креатинин 100 мкмоль/л. Повышения уровней креатинфосфокиназы, РФ, антител к нативной ДНК, ANA, АСРА,

ANCA, антител к антигену Scl-70 не выявлено. Впервые отмечено повышение криоглобулинов и IgM, IgG.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: печень не увеличена, структура мелкозернистая, селезенка не увеличена, незначительное количество жидкости в брюшной полости.

КТ ОГК с контрастированием: КТ-картина интерстициального заболевания легких в стадии формирования «сотового легкого» (рис. 3), малый двусторонний гидроторакс, кардиомегалия. Данных за тромбоз легочной артерии не получено.

ЭхоКГ: расширение правого предсердия (6,2×6,8 см) и правого желудочка (4,4 см), сократительная способность левого желудочка снижена (фракция выброса 30%), систолическое давление в легочной артерии 65 мм рт. ст., нижняя полая вена 2,3 см, расширена, коллабирует менее 50%.

Ультразвуковая доплерография сосудов нижних конечностей – данных за тромбоз не получено.

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография: данных за патологию холедоха и панкреатического протока не выявлено.

На фоне нарастающей полиорганной недостаточности пациентка скончалась. При патоморфологическом исследовании выявлена обычная интерстициальная пневмония с формированием «сотового легкого». Осложнениями стали хроническое легочное сердце, декомпенсация (толщина стенки правого желудочка – 0,8 см, желудочковый индекс – 0,8 (отношение массы правого желудочка к массе левого желудочка в норме 0,4–0,6)), хроническая сердечная недостаточность, двусторонний гидроторакс (по 400 мл в правой и левой плевральных полостях), дистрофия печени, почек, миокарда; признаки портальной гипертензии – спленомегалия (масса 350 г), асцит (1500 мл), гепаторенальный синдром. Данные аутопсии (гистологического исследования) представлены на рис. 4, 5.

Обсуждение

У пациентки с прогрессирующим течением синдрома Стилла на КТ ОГК выявлены изменения в легочной ткани, соответствующие картине возможной обычной интерстициальной пневмонии или фибротическому типу неспецифической интерстициальной пневмонии. Патоморфологически в легочной ткани отмечен паттерн обычной интерстициальной пневмонии с формированием «сотового легкого», а также изменения в печени с явлениями дуктопении и пролиферации дуктулярного эпителия.

Согласно данным литературы, у пациентов с синдромом Стилла взрослых без развития острого респираторного дистресс-синдрома наиболее часто регистрируют следующие варианты поражения легочной ткани: неспецифическую

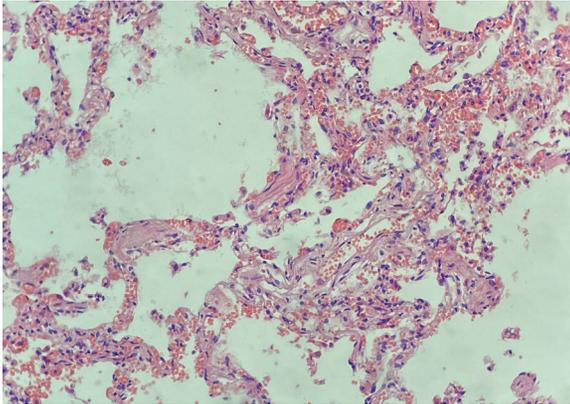


Рис. 4. Легкое. Утолщение стенок альвеол за счет диффузного фиброза, пролиферация гладкомышечных клеток, выраженная гиперплазия альвеолоцитов II типа. Окраска по Ван Гизону; $\times 400$

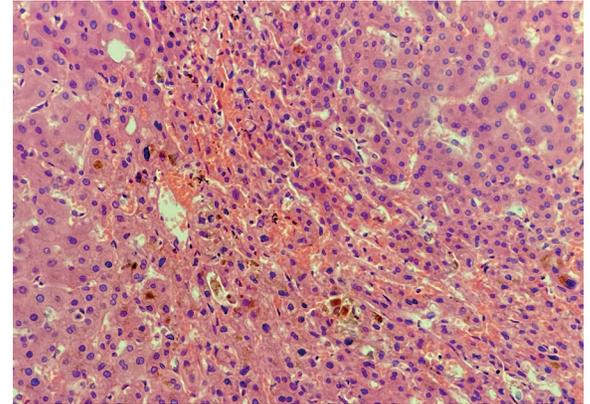


Рис. 5. Печень. Явления дуктопении. Прролиферация дуктулярного эпителиа. Интраканаликулярный холестааз с образованием желчных пробок. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 400$

интерстициальную пневмонию, респираторный бронхиолит и организующиеся интерстициальные пневмонии [3–5], что соотносится с характером поражения легочной ткани, выявленного у нашей пациентки.

В представленном клиническом наблюдении у больной кроме поражения легочной ткани имел место синдром холестаза (с 2017 г.), а впервые выявленное в 2021 г. повышение криоглобулинов определило необходимость проведения дифференциального диагноза с другими системными заболеваниями соединительной ткани, аутоиммунным поражением печени или присоединением после перенесенной COVID-19 лимфопролиферативного заболевания. Этот дифференциально-диагностический ряд обычно требует проведения биопсии лимфатических узлов, печени и/или легких. Однако исследование не было выполнено в связи с крайне тяжелым состоянием пациентки.

Развитие прогрессирующего холестатического и цитолитического синдромов может иметь следующие объяснения. Поражение печени при болезни Стилла взрослых обычно проявляется признаками цитолиза и печеночно-клеточной недостаточности [5–7]. Холестатическая желтуха возникает у 3% из этих больных [8]. В нашем клиническом наблюдении по данным посмертного патогистологического исследования отмечены явления дуктопении, пролиферации дуктулярного эпителиа и интраканаликулярный холестааз с образованием желчных пробок в отсутствие признаков подпеченочного холестаза, что могло быть проявлением холангиоцеллюлярного холестаза, вероятно связанного с развитием вторичного склерозирующего холангита в рамках основного заболевания. Мы также могли бы рассматривать проявления

холестаза как холестатический тип при застойной гепатопатии на фоне хронической сердечно-сосудистой недостаточности. Но этой версии противоречат высокие цифры ЩФ, которые регистрировали до появления сердечной недостаточности, что подтверждается данными ЭхоКГ и низким уровнем ргоBNP в 2017 г. [9]. При сравнении результатов обследований пациентки в 2017 и начале 2020 г. данных об активности системного заболевания соединительной ткани и прогрессировании фиброзирующего заболевания легких не получено. Таким образом, в проведении терапии метотрексатом или генно-инженерными биологическими препаратами больная не нуждалась.

Ухудшение состояния пациентки, учитывая возникновение смешанной криоглобулинемии, отсутствие отрицательной динамики заболевания с 2017 по 2020 г., отмеченное при КТ ОГК появление и увеличение зон «матового стекла» расценивалось нами как рецидив системного заболевания соединительной ткани после перенесенной новой коронавирусной инфекции. По данным литературы, эти заболевания имеют общие патогенетические механизмы. Наиболее тяжелыми осложнениями COVID-19, так же как и аутоиммунных заболеваний, выступают синдром «цитокинового шторма» и синдром активации макрофагов [10]. Предположительно, именно общность механизмов определяет то, что у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани наблюдается увеличение риска тяжелого течения COVID-19 и летальности [2, 11–15] и что новая коронавирусная инфекция выступает фактором риска развития широкого спектра аутоиммунных заболеваний. Это подтверждается высокой частотой выявления у данной группы пациентов антинуклеарного



фактора и специфических антиядерных антител, часто без развития клинической симптоматики [11–15]. Представленные данные могут объяснить прогрессирование болезни Стилла взрослых у нашей пациентки, которое через 7 месяцев после перенесенного легкого течения COVID-19 привело к летальному исходу.

Заключение

Описанное нами клиническое наблюдение иллюстрирует то, что изменения в легочной ткани, сохраняющиеся после перенесенной новой коронавирусной инфекции у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, могут быть расценены и как резидуальные постковидные изменения,

и как манифестировавшие или прогрессирующие на фоне COVID-19 поражения легких при системном заболевании. В этом случае проведение дифференциального диагноза может стать сложной задачей для врача. На примере данного клинического наблюдения мы хотели показать, что ключевым фактором, позволяющим правильно установить диагноз, служит сохраняющееся полиорганное поражение на фоне прогрессирующего фиброзного поражения легких. Наличие таких проявлений диктует необходимость исследования иммунологических маркеров для исключения обострения или дебюта аутоиммунного заболевания, а целью клинициста должна стать быстрая диагностика и своевременное начало специфического лечения. ©

Дополнительная информация

Согласие пациента

Пациентка при госпитализации в марте 2021 г. в терапевтическое отделение ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ» подписала информированное согласие на использование ее медицинских данных в обезличенной форме в научных целях во время лечения.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

А.Д. Струтынская – сбор, анализ и систематизация клинического материала; М.А. Карнаушкина – дизайн представления клинического наблюдения, анализ клинических данных, интерпретация результатов, редактирование статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи; Д.Ю. Овсянников – поиск и анализ

литературы; С.А. Филиппов – представление и интерпретация данных патологоанатомического и гистологического исследований, помощь в разработке дизайна исследования; И.Е. Тюрин – анализ данных компьютерной томографии, редактирование статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

- Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Sève P. Adult-onset Still's disease. *Autoimmun Rev.* 2014;13(7):708–722. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.058.
- Liu M, Gao Y, Zhang Y, Shi S, Chen Y, Tian J. The association between severe or dead COVID-19 and autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(3):e93–e95. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.065.
- Gerfaud-Valentin M, Cottin V, Jamilloux Y, Hot A, Gaillard-Coadon A, Durieu I, Broussolle C, Iwaz J, Sève P. Parenchymal lung involvement in adult-onset Still disease: A STROBE-compliant case series and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(30):e4258. doi: 10.1097/MD.00000000000004258.
- Mehta MV, Manson DK, Horn EM, Haythe J. An atypical presentation of adult-onset Still's disease complicated by pulmonary hypertension and macrophage activation syndrome treated with immunosuppression: a case-based review of the literature. *Pulm Circ.* 2016;6(1):136–142. doi: 10.1086/685112.
- Chi H, Wang Z, Meng J, Han P, Zhai L, Feng T, Teng J, Sun Y, Hu Q, Zhang H, Liu H, Cheng X, Ye J, Shi H, Wu X, Zhou Z, Jia J, Wan L, Liu T, Qiao X, Wang M, Wang F, Chen X, Yang C, Su Y. A Cohort Study of Liver Involvement in Patients With Adult-Onset Still's Disease: Prevalence, Characteristics and Impact on Prognosis. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:621005. doi: 10.3389/fmed.2020.621005.
- Giacomelli R, Ruscitti P, Shoenfeld Y. A comprehensive review on adult onset Still's disease. *J Autoimmun.* 2018;93:24–36. doi: 10.1016/j.jaut.2018.07.018.
- Zhu G, Liu G, Liu Y, Xie Q, Shi G. Liver abnormalities in adult onset Still's disease: a retrospective study of 77 Chinese patients. *J Clin Rheumatol.* 2009;15(6):284–288. doi: 10.1097/RHU.0b013e3181b57199.
- Andrès E, Kurtz JE, Perrin AE, Pflumio F, Ruellan A, Goichot B, Dufour P, Blicklé JF, Brogard JM, Schlienger JL. Retrospective monocentric study of 17 patients with adult Still's disease, with special focus on liver abnormalities. *Hepatogastroenterology.* 2003;50(49):192–195.
- Béchéde D, Berthelet O, Desramé J, Lecoules S, Coutant G, Algayres JP. Ictère cholestatique récidivant au cours d'une maladie de Still de l'adulte [Recurrent cholestatic jaundice in adult-onset Still's disease]. *Rev Med Interne.* 2002;23(12):1034–1035. French. doi: 10.1016/s0248-8663(02)00733-6.
- Кобалава ЖД, Виллевалде СВ, Соловьева АЕ. Сердечно-печеночный синдром при сердечной недостаточности: распространенность, патогенез, прогностическое значение. *Кардиология.* 2016;56(12):63–71. doi: 10.18565/cardio.2016.12.63-71. [Kobalava ZhD, Villevalde SV, Soloveva AE. Cardio-hepatic syndrome in heart failure: prevalence, pathogenesis and prognostic significance. *Kardiologiya [Kardiology].* 2016;56(12):63–71. Russian. doi: 10.18565/cardio.2016.12.63-71.]
- Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Решетняк ТМ, Лила АМ, Ананьева ЛП, Лисицина ТА, Соловьев СК. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(4):353–367. doi: 10.47360/1995-4484-2020-353-367. [Nasonov EL, Beketova TV, Reshetnyak TM, Lila AM, Ananieva LP, Lisitsyna TA, Soloviev SK. Coronavirus disease



2019 (COVID-19) and immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: at the crossroads of thromboinflammation and autoimmunity. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(4):353–367. Russian. doi: 10.47360/1995-4484-2020-353-367.]

12. Zulfiqar AA, Lorenzo-Villalba N, Hassler P, Andrés E. Immune Thrombocytopenic Purpura in a Patient with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(18):e43. doi: 10.1056/NEJMc2010472.

13. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, Franciotta D, Baldanti F, Daturi R, Postorino P, Cavallini A, Miceli G. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020;382(26):2574–2576. doi: 10.1056/NEJMc2009191.

14. Dalakas MC. Guillain-Barré syndrome: The first documented COVID-19-triggered autoimmune neurologic disease: More to come with myositis in the offing. *Neurol Neuroimmunol*

Inflamm. 2020;7(5):e781. doi: 10.1212/NXI.0000000000000781.

15. Wallace ZS, Bhana S, Hausmann JS, Robinson PC, Sufka P, Sirotych E, Yazdany J, Grainger R. The Rheumatology Community responds to the COVID-19 pandemic: the establishment of the COVID-19 global rheumatology alliance. *Rheumatology*. 2020;59(6):1204–1206. doi: 10.1093/rheumatology/keaa191.

Worsening of a progressive interstitial lung disease in a patient with adult Still's disease after a novel coronavirus infection

A.D. Strutynskaya¹ • M.A. Karnaushkina² • D.Yu. Ovsyannikov² • S.A. Filippov³ • I.E. Tyurin¹

Adult Still's disease is a rare systemic disorder of unknown etiology. Its course is often complicated by interstitial pneumonia and fulminant hepatitis. Published data have indicated some common mechanisms of systemic inflammation in patients with autoimmune disorders and SARS-COV-19. We present a clinical case of a 74-year old female patient with a long standing, slowly progressive Still's disease, who developed "honeycomb lung" and severe liver injury as major syndromes after a novel coronavirus infection. Within 10 months, she developed increasing dyspnea, progressive fibrous pulmonary abnormalities with formation of a "honeycomb lung" and signs of liver failure. Due to late medical referral, these symptoms have led to the patient's death. According to the literature, lung tissue abnormalities that persist after a new coronavirus infection in patients with autoimmune disorders can be both a manifestation of residual post-covid injury and a systemic disease-associated lung injury with COVID-19-triggered progression. By this clinical

example, we intended to illustrate that the key to a correct diagnosis is multiple organ damage persisting after a novel coronavirus infection irrespective of the severity of the coronavirus lung injury. Such symptoms indicate the need to assess immunological markers to exclude an autoimmune disease exacerbation or onset. Clinicians should aim at rapid diagnosis and timely initiation of specific therapy.

Key words: adult Still's disease, nonspecific interstitial pneumonia, "honeycomb lung", COVID-19, systemic connective tissue disorders

For citation: Strutynskaya AD, Karnaushkina MA, Ovsyannikov DYU, Filippov SA, Tyurin IE. Worsening of a progressive interstitial lung disease in a patient with adult Still's disease after a novel coronavirus infection. *Almanac of Clinical Medicine*. 2022;50(2):127–132. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-013.

Received 15 July 2021; accepted 20 April 2022; published online 28 April 2022

Informed consent statement

During her stay in the hospital in March 2021 (Department of Internal Medicine, Moscow City Clinical Hospital named after V.V. Vinogradov) the patient signed her informed consent for the use of her medical data in an anonymized form for research purposes.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests as per this article.

Authors' contribution

A.D. Strutynskaya, clinical data collection, analysis and systematization; M.A. Karnaushkina, the design of the clinical case presentation, analysis of clinical data, interpretation of the results, text editing, approval of the final version of the manuscript; D.Yu. Ovsyannikov, literature search and analysis; S.A. Filippov, data presentation and interpretation of the autopsy and histological assessment results, assistance in the study design; I.E. Tyurin, analysis of the chest computed tomography imaging, text editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Anastasia D. Strutynskaya – Postgraduate Student, Chair of X-ray Radiography and Radiology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9325-5587>. E-mail: strutynskaya@yandex.ru

Maria A. Karnaushkina – MD, PhD, Professor, Chair of Internal Medicine with a Course of Cardiology and Functional Diagnostics named after academician V.S. Moiseev²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8791-2920>

✉ 6 Miklukho-Maklaya ul., Moscow, 117198, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 433 27 94. E-mail: kar3745@yandex.ru

Dmitriy Yu. Ovsyannikov – MD, PhD, Head of Chair of Pediatrics²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4961-384X>. E-mail: mdovsyannikov@yahoo.com

Sergey A. Filippov – Pathologist, Department of Pathological Anatomy³. E-mail: moteo88@mail.ru

Igor E. Tyurin – MD, PhD, Head of Chair of X-ray Radiography and Radiology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3931-1431>. E-mail: igortyurin@gmail.com

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1–1 Barrikadnaya ul., Moscow, 125993, Russian Federation

² Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University); 6 Miklukho-Maklaya ul., Moscow, 117198, Russian Federation

³ Moscow City Clinical Hospital named after V.V. Vinogradov; 61 Vavilova ul., Moscow, 117292, Russian Federation



Клиническое наблюдение

Благоприятный исход повторной беременности у пациентки с акушерским атипичным гемолитико-уремическим синдромом в анамнезе

Прокопенко Е.И.^{1,2} • Гурьева В.М.²

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) представляет собой тяжелое, угрожающее жизни заболевание, связанное с неконтролируемой активацией альтернативного пути комплемента. Акушерский аГУС, развивающийся у беременных и родильниц, отличается особенно тяжелым течением с развитием полиорганной недостаточности, высоким риском летального исхода и терминальной хронической почечной недостаточности. Прогноз пациенток с акушерским аГУС кардинальным образом изменился в благоприятную сторону после введения в клиническую практику экулизумаба – препарата моноклональных антител к C5-компоненту комплемента: на фоне своевременно начатого применения комплемент-блокирующей терапии пациентки не только выживают, но и полностью восстанавливают функцию пораженных органов. Закономерно возникает вопрос о возможности повторной беременности у женщин, перенесших акушерский аГУС, и тактике ведения такой беременности.

В статье описывается клиническое наблюдение, представляющее опыт успешного лечения экулизумабом акушерского аГУС, развившегося в третьем триместре первой беременности у молодой ранее здоровой женщины, и ведения

повторной беременности у этой же пациентки. У беременной 23 лет при сроке 35–36 недель первой беременности развилась клиническая картина акушерской тромботической микроангиопатии, которая была расценена как проявление тяжелой преэклампсии, HELLP-синдрома. Однако после экстренного оперативного родоразрешения состояние пациентки продолжало ухудшаться, несмотря на проведение плазмообмена. После исключения других причин акушерской тромботической микроангиопатии был диагностирован аГУС и начато лечение экулизумабом, которое привело к полному выздоровлению. Мутаций, ответственных за развитие аГУС, у пациентки не выявлено, комплемент-блокирующая терапия была прекращена через 12 месяцев после ее начала. Через 4 года после первых родов у пациентки после планирования наступила повторная беременность. В период гестации осуществлялось тщательное наблюдение с целью своевременного выявления возможных осложнений, а также профилактика плацентарных осложнений с помощью ацетилсалициловой кислоты и низкомолекулярного гепарина. Рецидивов аГУС и других осложнений не наблюдалось, применения экулизумаба во время беременности не потребовалось. Беременность завершилась

плановым кесаревым сечением при сроке гестации 39 недель. Родился здоровый мальчик с массой 3370 г, ростом 50 см, оценкой по шкале Апгар 8–9 баллов.

У женщин, перенесших акушерский аГУС, благоприятный исход повторных беременностей возможен, в ряде случаев – даже без профилактического использования комплемент-блокирующей терапии, при условии ремиссии заболевания, тщательного наблюдения в период гестации и профилактики осложнений, ассоциированных с плацентой.

Ключевые слова: акушерский атипичный гемолитико-уремический синдром, экулизумаб, повторная беременность, профилактика преэклампсии

Для цитирования: Прокопенко ЕИ, Гурьева ВМ. Благоприятный исход повторной беременности у пациентки с акушерским атипичным гемолитико-уремическим синдромом в анамнезе. Альманах клинической медицины. 2022;50(2):133–138. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-023.

Поступила 09.07.2022; принята к публикации 19.07.2022; опубликована онлайн 21.07.2022

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – орфанное (ультраредкое) заболевание с распространенностью 1–9 случаев на 1 млн населения [1]. Примерно в 10–20% случаев аГУС развивается у беременных или родильниц, в этих случаях он обозначается как ассоциированный с беременностью или акушерский аГУС [2]. аГУС представляет собой одну из форм тромботической микроангиопатии (ТМА) и проявляется клинической

триадой, включающей Кумбс-негативную микроангиопатическую гемолитическую анемию с шизоцитозом периферической крови, тромбоцитопению и ишемическое поражение органов-мишеней, прежде всего почек [3]. Основным патогенетическим механизмом аГУС выступает неконтролируемая активация системы комплемента по альтернативному пути из-за мутаций генов, кодирующих регуляторы комплемента, или образования антител к белкам-регуляторам



[4]. Как правило, клиническая манифестация аГУС происходит после воздействия триггеров (комплемент-активирующих состояний), которыми могут быть инфекции, оперативные вмешательства, некоторые аутоиммунные заболевания, а также беременность.

Акушерский аГУС отличается тяжелым течением с развитием полиорганной недостаточности, высокой материнской и перинатальной смертностью (35 и 25% соответственно), при этом триггером аГУС у женщин с генетической предрасположенностью служит не непосредственно беременность, а именно ее осложнения, прежде всего преэклампсия [5, 6]. Было убедительно показано, что лечение экулизумабом (комплемент-блокирующая терапия) значительно улучшает почечный исход как при акушерском аГУС, так и при аГУС, не связанном с беременностью [7]. При своевременном начале применения экулизумаба у пациенток с акушерским аГУС не только разрешается полиорганная недостаточность, но и в большинстве случаев полностью восстанавливается почечная функция [8]. У этих женщин впоследствии снова может наступить беременность, поэтому закономерно возникают вопросы о риске рецидива аГУС и других осложнений в период гестации, тактике ведения такой беременности, необходимости профилактического использования экулизумаба. Риск рецидива аГУС во время беременности трудно оценить в каждом конкретном случае. Известно, что рецидивы заболевания во время беременности встречаются, и частота их составляет около 25% [9, 10]. В настоящее время беременность не считается противопоказанной у пациенток с острым эпизодом аГУС в анамнезе, хотя такие беременности относят к группе высокого риска [11].

Клиническое наблюдение

Пациентка Х., 27 лет, обратилась к нефрологу и акушеру-гинекологу в августе 2019 г. с целью планирования второй беременности. Из анамнеза известно, что четыре года назад, в 23-летнем возрасте, при первой беременности пациентка перенесла тяжелую преэклампсию и акушерский аГУС, манифестировавший в раннем послеродовом периоде. В 28 недель гестации была обнаружена протеинурия 0,5 г/л и признаки фетоплацентарной недостаточности при ультразвуковом исследовании. В 35–36 недель беременности женщина была экстренно госпитализирована в перинатальный центр с высоким уровнем артериального давления (АД) (170/110 мм рт. ст.), протеинурией более 13 г/л в разовой порции мочи, умеренной тромбоцитопенией (тромбоциты $105 \times 10^9/\text{л}$) и повышением

Прокопенко Елена Ивановна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. хирургического отделения трансплантации почки, профессор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов факультета усовершенствования врачей¹; врач-нефролог научно-консультативного отделения²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7686-9816>
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, Российская Федерация. E-mail: renalnephron@gmail.com

Гурьева Вера Маратовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. акушерского физиологического отделения²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3150-2655>. E-mail: helgin99@gmail.com

аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы. Были диагностированы тяжелая преэклампсия, HELLP-синдром. Выполнено экстренное кесарево сечение, извлечен живой мальчик с массой тела 2200 г, ростом 47 см, оценка по шкале Апгар составила 7/7 баллов. Период ранней адаптации новорожденного протекал без серьезных проблем, ребенок был выписан домой на 5-е сутки жизни. В дальнейшем мальчик рос и развивался нормально.

У женщины в первые сутки после родоразрешения отмечено ухудшение состояния, усугубление тромбоцитопении с резким снижением уровня гемоглобина в отсутствие признаков кровотечения (минимальное количество тромбоцитов $25 \times 10^9/\text{л}$), дальнейшее нарастание трансаминаз, повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 2625 ЕД/л (референсные значения 110–295 ЕД/л), развитие полиорганной недостаточности: кома, дыхательная недостаточность (состояние на искусственной вентиляции легких), олигурическое острое повреждение почек с прогрессирующим нарастанием сывороточного креатинина. Сразу после констатации синдрома акушерской ТМА начаты комплексное обследование для установления формы ТМА, заместительная почечная терапия, лечение плазмообменом с дополнительным введением свежемороженой плазмы, трансфузии отмытых эритроцитов, введение низкомолекулярного гепарина и антибиотиков, продолжена искусственная вентиляция легких. Несмотря на проводимое лечение, состояние пациентки значимо не улучшалось. После исключения других причин ТМА – тромбоцитопенической пурпуры (уровень ADAMTS13 составил 39%), системной красной волчанки, антифосфолипидного синдрома, инфекций – был диагностирован акушерский аГУС, резистентный к плазматерапии. На 12-е сутки после родов начато лечение экулизумабом, которое быстро привело к разрешению полиорганной недостаточности, полному восстановлению почечной функции, исчезновению протеинурии. Вакцинация против менингококковой инфекции, обязательная при терапии экулизумабом, была выполнена после четвертого введения препарата; до вакцинации и 2 недели после введения вакцины экулизумаб вводился на фоне профилактического применения антибиотиков. Отмена комплемент-блокирующей терапии была проведена после 12 месяцев лечения при стойкой ремиссии аГУС. Данный клинический случай мы описывали ранее [12], однако акушерская история пациентки получила продолжение.

К моменту обращения с целью планирования беременности женщина не получала экулизумаб уже 3 года, за это время рецидивов ТМА не наблюдалось. Проведенное генетическое тестирование не выявило патогенных или вероятно патогенных мутаций,

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация



ассоциированных с развитием аГУС (что не опровергает клинический диагноз). В августе 2019 г. самочувствие женщины было удовлетворительным. Отеков, артериальной гипертензии не наблюдалось (предоставлен дневник самоконтроля), уровень АД не превышал 120/80 мм рт. ст. без приема антигипертензивных препаратов. Суточный диурез 2,0–2,5 л. Гемоглобин 131 г/л, тромбоциты 215×10^9 /л. Общий анализ мочи и анализ мочи по Нечипоренко – без патологических изменений, суточная протеинурия 0,08 г (0,0–0,15). Креатинин сыворотки 69 мкмоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации 104,1 мл/мин/1,73 м² (СКД-ЕР1), ЛДГ 190 ЕД/л, общий холестерин 4,9 ммоль/л. Выявлена недостаточность витамина D: уровень суммарного 25-ОН витамина D в крови 13,8 нг/мл (30–80). Данные ультразвукового исследования: размеры и эхогенность почек нормальные, расширения чашечно-лоханочной системы нет. Рубец на матке после кесарева сечения – без особенностей.

Противопоказаний к вынашиванию беременности не выявлено, однако риск осложнений расценен как высокий, поэтому предложен индивидуальный план наблюдения пациентки с обязательным самоконтролем АД 4 раза в день, осмотром врача не реже 1 раза в 2 недели и частым лабораторным обследованием: контролем клинического анализа крови с подсчетом тромбоцитов по Фонио и общего анализа мочи не реже 1 раза в 2 недели, суточной протеинурии, креатинина, мочевины, электролитов, билирубина, альбумина, ЛДГ сыворотки – не реже 1 раза в 4 недели, в 3-м триместре – не реже 1 раза в 2 недели. Начата прегравидарная подготовка: назначены препараты фолиевой кислоты, витамин D, гестагены (дидрогестерон), дипиридамо. Была также проведена ревакцинация против менингококка, поскольку во второй половине беременности планировалось профилактическое назначение экулизумаба.

Через 3 месяца после начала прегравидарной подготовки, в ноябре 2019 г. самопроизвольно наступила вторая беременность. Скрининг первого триместра выявил низкий риск хромосомных аномалий у плода. С ранних сроков гестации пациентка получала с целью профилактики преэклампсии антиагреганты (до 13 недель – дипиридамо по 75 мг 3 раза в день, с 13-й по 36-ю неделю беременности – ацетилсалициловую кислоту в дозе 150 мг в день) и низкомолекулярный гепарин (эноксапарин натрия подкожно в профилактической дозе) в течение всей беременности и 6 недель после родов. Мы планировали начать профилактическое применение экулизумаба после 20-й недели беременности, однако именно в это время, в марте-апреле 2020 г., в нашей стране начался резкий рост заболеваемости COVID-19 (первая волна пандемии). Поскольку введение препарата требовало дополнительных госпитализаций,

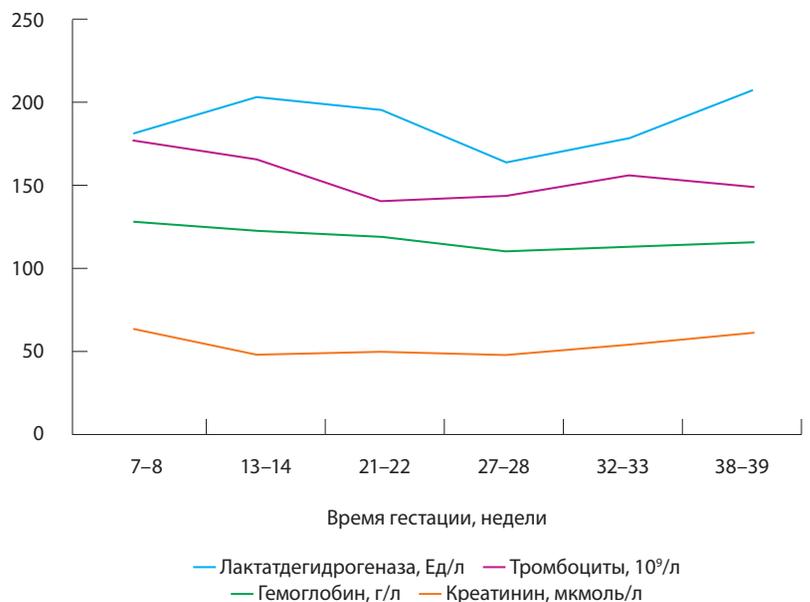
существенно возрастал риск инфицирования беременной новой коронавирусной инфекцией, а вакцины против SARS-CoV-2 находились только в стадии разработки. Клинико-лабораторные показатели женщины соответствовали физиологически протекающей беременности, в связи с чем была выбрана выжидательная тактика: частый контроль состояния пациентки с возможностью старта комплемент-блокирующей терапии при первых признаках развития ТМА. К счастью, течение данной беременности не сопровождалось развитием осложнений. Суточная протеинурия не превышала 0,12–0,15 г, уровень АД оставался нормальным. Не наблюдалось значимого снижения количества тромбоцитов или уровня гемоглобина, роста ЛДГ или креатинина сыворотки (рисунок).

При динамическом ультразвуковом контроле признаков фетоплацентарной недостаточности, задержки роста плода не выявлялось. Необходимости в назначении экулизумаба не возникло.

При сроке беременности 39 недель в связи с наличием рубца на матке выполнено плановое кесарево сечение. Родился здоровый доношенный мальчик с массой 3370 г (61-й перцентиль), ростом 50 см (57-й перцентиль), оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Послеродовый период протекал без осложнений, женщина выписана с ребенком домой на 5-е сутки после родоразрешения.

Обсуждение

Мы представили клиническое наблюдение благоприятного течения и исхода повторной запланированной беременности у пациентки с анамнезом



Динамика лабораторных показателей во время второй беременности у пациентки X. с акушерским атипичным гемолитико-уремическим синдромом в анамнезе



тяжелого акушерского аГУС и ремиссией заболевания на фоне применения экулизумаба, который был отменен после 12 месяцев лечения. При оценке риска невынашивания беременности были учтены следующие факторы: полная и длительная ремиссия аГУС, отсутствие протеинурии и артериальной гипертензии, нормальный уровень креатинина и скорости клубочковой фильтрации, отсутствие мутаций, связанных с аГУС (что, однако, не гарантирует отсутствие рецидива [11, 13]), а также возможность возобновить комплемент-блокирующую терапию в период гестации в случае рецидива ТМА.

Совсем недавно, 10–15 лет назад, проблема планирования беременности у женщин с аГУС даже не обсуждалась, поскольку риск рецидива ТМА и угрожающих жизни осложнений гестации считался крайне высоким. Новый период в лечении аГУС начался во втором десятилетии XXI в., когда эффективность лечения данного заболевания значительно повысилась при введении в клиническую практику экулизумаба – препарата моноклональных антител против C5-компонента комплемента, блокирующего терминальную часть каскада активации комплемента [14, 15]. Экулизумаб оказался эффективным и в лечении аГУС, ассоциированного с беременностью, при этом не было выявлено негативного влияния препарата на потомство женщин, получающих препарат в период гестации [7, 12, 16, 17]. Как уже отмечалось выше, аГУС может рецидивировать во время беременности [9, 10], однако в эру комплемент-блокирующей терапии благоприятный исход гестации у пациенток с этим заболеванием высоко вероятен. Как показали данные, полученные из Глобального регистра аГУС, касающиеся 44 беременностей у 41 пациентки, среди которых в период гестации 3 получали программный гемодиализ, а 6 имели трансплантированную почку, после исключения случаев искусственного прерывания беременности в ранние сроки частота рождения живых детей составила 85,3% [18]. Экулизумаб применялся во время беременности в 24 случаях; у детей, рожденных матерями, получавшими во время гестации комплемент-блокирующую терапию, мальформаций не выявлено [18]. Факторами, способными оказывать неблагоприятное влияние на исход беременности даже в отсутствие рецидивов аГУС, признаны артериальная гипертензия и продвинутые стадии хронической болезни почек, сформировавшиеся в исходе перенесенной в прошлом ТМА [8, 10]. У нашей пациентки при достижении ремиссии аГУС почечная функция и АД полностью

нормализовались, что позволило нам при планировании надеяться на успешный исход беременности.

Наиболее дискуссионным был и остается вопрос о необходимости профилактического применения экулизумаба при последующих беременностях у пациенток, ранее перенесших акушерский аГУС. Некоторые авторы предпочитают продолжить или возобновить лечение экулизумабом у пациенток с аГУС при наступлении беременности, особенно при наличии мутаций генов системы комплемента и/или неблагоприятных исходов предыдущих беременностей [19, 20]. По-видимому, вопрос о профилактическом назначении экулизумаба в период гестации при полной ремиссии аГУС должен решаться в каждом случае индивидуально с учетом особенностей анамнеза, генетической предрасположенности, стадии хронической болезни почек в исходе ранее перенесенных эпизодов ТМА, наличия трансплантированной почки. Профилактическое применение экулизумаба всем пациенткам с аГУС при наступлении беременности в настоящее время не рекомендуется, однако в случае возникновения рецидива аГУС препарат должен быть назначен незамедлительно [11]. Кроме того, если комплемент-блокирующая терапия продолжалась до момента наступления беременности, ее не отменяют, особенно у пациенток с трансплантированной почкой.

В нашем наблюдении прегравидарная подготовка, тщательное наблюдение во время беременности, предупреждение гестационных осложнений позволили достигнуть благоприятного исхода беременности у пациентки с акушерским аГУС в анамнезе без профилактического использования экулизумаба. Особое внимание было уделено предупреждению преэклампсии и других осложнений, ассоциированных с плацентой, поскольку именно эти состояния служат мощными триггерами активации комплемента, способными привести к рецидиву аГУС. В отечественной литературе мы не обнаружили публикаций подобных клинических случаев.

Заключение

У женщин, перенесших акушерский аГУС, благоприятный исход повторных беременностей возможен, в ряде случаев – даже без профилактического использования комплемент-блокирующей терапии, при условии ремиссии заболевания, тщательного наблюдения в период гестации и профилактики осложнений, ассоциированных с плацентой. ©



Дополнительная информация

Согласие пациента

Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Альманах клинической медицины».

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Е.И. Прокопенко и В.М. Гурьева участвовали в качестве лекторов в образовательных программах компаний «Алексион», «Генериум».

Участие авторов

Е.И. Прокопенко – участие в диагностике и лечении атипичного гемолитико-уремического синдрома при первой беременности, ведение второй беременности у пациентки, концепция статьи, подбор литературы,

написание текста; В.М. Гурьева – ведение второй беременности у пациентки, выполнение родоразрешения (кесарево сечение), подбор литературы, редактирование рукописи. Оба автора прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

1. Yan K, Desai K, Gullapalli L, Druyts E, Balijepalli C. Epidemiology of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Systematic Literature Review. *Clin Epidemiol.* 2020;12:295–305. doi: 10.2147/CLEP.S245642.
2. Bruel A, Kavanagh D, Noris M, Delmas Y, Wong EKS, Bresin E, Provôt F, Brocklebank V, Mele C, Remuzzi G, Loirat C, Frémeaux-Bacchi V, Fakhouri F. Hemolytic Uremic Syndrome in Pregnancy and Postpartum. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(8):1237–1247. doi: 10.2215/CJN.00280117.
3. Yammer M, Wölfle-Guter M, Bohl S, Kuchenbauer F. The Differential Diagnosis and Treatment of Thrombotic Microangiopathies. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(19):327–334. doi: 10.3238/arztebl.2018.0327.
4. Turkmen K, Baloglu I, Ozer H. C3 glomerulopathy and atypical hemolytic uremic syndrome: an updated review of the literature on alternative complement pathway disorders. *Int Urol Nephrol.* 2021;53(10):2067–2080. doi: 10.1007/s11255-020-02729-y.
5. Kozlovskaya NL, Korotchaeva YV, Bobrova LA. Adverse outcomes in obstetric-atypical haemolytic uraemic syndrome: a case series analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(17):2853–2859. doi: 10.1080/14767058.2018.1450381.
6. Коротчаева ЮВ, Козловская НЛ, Шифман ЕМ, Гурьева ВМ, Апресян С.В. Атипичный гемолитико-уремический синдром и преэклампсия: причина или следствие? Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021;20(4):55–63. doi: 10.20953/1726-1678-2021-4-55-63. [Korotchaeva YuV, Kozlovskaya NL, Shifman EM, Guryeva VM, Apresyan SV. [Atypical hemolytic uremic syndrome and pre-eclampsia: cause or effect?]. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2021;20(4):55–63. Russian. doi: 10.20953/1726-1678-2021-4-55-63.]
7. Fakhouri F, Scully M, Ardissino G, Al-Dakkak I, Miller B, Rondeau E. Pregnancy-triggered atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): a Global aHUS Registry analysis. *J Nephrol.* 2021;34(5):1581–1590. doi: 10.1007/s40620-021-01025-x.
8. Huerta A, Arjona E, Portoles J, Lopez-Sanchez P, Rabasco C, Espinosa M, Cavero T, Blasco M, Cao M, Manrique J, Cabello-Chavez V, Suñer M, Heras M, Fulladosa X, Belmar L, Sempere A, Peralta C, Castillo L, Arnau A, Praga M, Rodríguez de Córdoba S. A retrospective study of pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* 2018;93(2):450–459. doi: 10.1016/j.kint.2017.06.022.
9. Kumar D, King M, Jim B, Acharya A. Recurrent case of pregnancy-induced atypical haemolytic uremic syndrome (P-aHUS). *BMJ Case Rep.* 2019;12(1):bcr-2018-226571. doi: 10.1136/bcr-2018-226571.
10. Gaggl M, Aigner C, Csuka D, Szilágyi Á, Prohászka Z, Kain R, Haninger N, Knechtelsdorfer M, Sunder-Plassmann R, Sunder-Plassmann G, Schmidt A. Maternal and Fetal Outcomes of Pregnancies in Women with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(3):1020–1029. doi: 10.1681/ASN.2016090995.
11. Fakhouri F, Scully M, Provôt F, Blasco M, Coppo P, Noris M, Paizis K, Kavanagh D, Pène F, Quezada S, Hertig A, Kissling S, O'Brien P, Delmas Y, Alberio L, Winer N, Veyradier A, Cataland S, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C, Remuzzi G, Tsatsaris V. Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: report from an international working group. *Blood.* 2020;136(19):2103–2117. doi: 10.1182/blood.2020005221.
12. Улиткина ОН, Филипповская ЖС, Прокопенко ЕИ, Овезов АМ, Лихванцев ВВ. Успешное лечение атипичного гемолитико-уремического синдрома у родильницы. Общая реаниматология. 2015;11(6):61–68. doi: 10.15360/1813-9779-2015-6-61-68. [Ulitkina ON, Filippovskaya ZS, Prokopenko EI, Ovezov AM, Likhvantsev VV. Successful treatment for atypical hemolytic uremic syndrome in a puerpera. *General Reanimatology.* 2015;11(6):61–68. doi: 10.15360/1813-9779-2015-6-61-68.]
13. Fakhouri F, Roumenina L, Provôt F, Sallée M, Caillard S, Couzi L, Essig M, Ribes D, Dragon-Durey MA, Bridoux F, Rondeau E, Frémeaux-Bacchi V. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(5):859–867. doi: 10.1681/ASN.2009070706.
14. Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, Bingham C, Cohen DJ, Delmas Y, Douglas K, Eitner F, Feldkamp T, Fouque D, Furman RR, Gaber O, Herthelius M, Hourmant M, Karpman D, Lebranchu Y, Mariat C, Menne J, Moulin B, Nürnberger J, Ogawa M, Remuzzi G, Richard T, Sberro-Soussan R, Severino B, Sheerin NS, Trivelli A, Zimmerhackl LB, Goodship T, Loirat C. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(23):2169–2181. doi: 10.1056/NEJMoa1208981.
15. Greenbaum LA, Fila M, Ardissino G, Al-Akash SI, Evans J, Henning P, Lieberman KV, Maringhini S, Pape L, Rees L, van de Kar NC, Vande Walle J, Ogawa M, Bedrosian CL, Licht C. Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* 2016;89(3):701–711. doi: 10.1016/j.kint.2015.11.026.
16. Stefanovic V. The Extended Use of Eculizumab in Pregnancy and Complement Activation Associated Diseases Affecting Maternal, Fetal and Neonatal Kidneys – The Future Is Now? *J Clin Med.* 2019;8(3):407. doi: 10.3390/jcm8030407.
17. Gupta M, Govindappagari S, Burwick RM. Pregnancy-Associated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Systematic Review. *Obstet Gynecol.* 2020;135(1):46–58. doi: 10.1097/AOG.00000000000003554.
18. Rondeau E, Ardissino G, Caby-Tosi MP, Al-Dakkak I, Fakhouri F, Miller B, Scully M; Global aHUS Registry. Pregnancy in Women with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Nephron.* 2022;146(1):1–10. doi: 10.1159/000518171.
19. Bateman S, Ladhani M, Jesudason S. Successful Subsequent Pregnancy in a Woman Receiving Eculizumab for Pregnancy-Associated Atypical Haemolytic Uraemic Syndrome. *Case Rep Nephrol.* 2019;2019:2738723. doi: 10.1155/2019/2738723.
20. Haninger-Vacariu N, Aigner C, Kain R, Prohászka Z, Gaggl M, Böhmig GA, Piggott LC, Sunder-Plassmann R, Sunder-Plassmann G, Schmidt A. Successful Pregnancies During Ongoing Eculizumab Therapy in Two Patients With Complement-Mediated Thrombotic Microangiopathy. *Kidney Med.* 2020;2(2):213–217. doi: 10.1016/j.xkme.2019.12.004.



The favorable outcome of subsequent pregnancy in a patient with a history of obstetric atypical hemolytic uremic syndrome

E.I. Prokopenko^{1,2} • V.M. Guryeva²

Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) is a severe life-threatening disease associated with uncontrolled activation of alternative complement pathway. Obstetric aHUS, which develops in pregnant women and puerperas, is characterized by a particularly severe course with multiple organ failure, high death risk and end-stage renal disease. The prognosis of patients with obstetric aHUS has changed dramatically after the introduction of eculizumab, a monoclonal antibody to C5 complement component, into clinical practice. With timely initiation of the complement blocking therapy, the patients would not only survive, but also completely restore the function of the affected organs. Naturally, the question arises on the possibility of repeated pregnancies in women with previous obstetric aHUS and on the strategy of pregnancy management.

The paper describes a clinical case of successful treatment with eculizumab for obstetric aHUS in the third trimester of the first pregnancy in a young and previously healthy woman, and the management of her second pregnancy. A 23-year old woman at 35-36 weeks of her first pregnancy developed the clinical picture of obstetric thrombotic microangiopathy, which was interpreted as a manifestation of severe preeclampsia and HELLP syndrome. However, after an emergency surgical delivery, the patient's condition continued to deteriorate despite the plasma exchange procedure. After exclusion of the other causes of thrombotic microangiopathy, aHUS was diagnosed and treatment with eculizumab was started, which resulted in complete recovery. No aHUS-associated

mutations were identified. The complement inhibitor treatment was discontinued after 12 months. Four years after the first birth, the patient had a second pregnancy after preconception planning. During pregnancy, the patient was closely monitored for a timely identification of potential complications and had prevention of placental complications with acetylsalicylic acid and low molecular weight heparin. No aHUS recurrence and/or other complications were observed, and the patient did not require treatment with eculizumab during pregnancy. Elective caesarean section was performed at 39 week of gestation. A healthy boy was born with a bodyweight of 3370 g, a height of 50 cm, and Apgar score 8-9. In women with obstetric aHUS history, a favorable outcome of repeated pregnancies is possible, in some cases even without any prophylactic use of complement-blocking therapy, provided that with complete remission of aHUS has been achieved, with close monitoring during gestation and prevention of placenta-associated complications.

Key words: obstetric atypical hemolytic uremic syndrome, eculizumab, subsequent pregnancy, preeclampsia prevention

For citation: Prokopenko EI, Guryeva VM. The favorable outcome of subsequent pregnancy in a patient with a history of obstetric atypical hemolytic uremic syndrome. *Almanac of Clinical Medicine*. 2022;50(2):133–138. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-023.

Received 9 July 2022; accepted 19 July 2022; published online 21 July 2022

Elena I. Prokopenko – MD, PhD, Senior Research Fellow, Surgical Department of Kidney Transplantation; Professor, Chair of Transplantology, Nephrology and Artificial Organs, Postgraduate Training Faculty¹; Nephrologist, Scientific Advisory Department²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7686-9816>

✉ Ul. Shchepkina 61/2–9, Moscow, 129110, Russian Federation. E-mail: renalnephron@gmail.com

Vera M. Guryeva – MD, PhD, Leading Research Fellow, Obstetric Physiological Department²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3150-2655>. E-mail: helgin99@gmail.com

Informed consent statement

The patient has voluntarily signed her informed consent to the publication of personal medical information in an anonymized form in the *Almanac of Clinical Medicine* journal.

Conflict of interests

E.I. Prokopenko and V.M. Guryeva have participated as speakers in education programs sponsored by Alexion and Generium.

Authors' contribution

E.I. Prokopenko, diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome during the patient's first pregnancy, management of the second pregnancy, the paper concept, literature search, text writing; V.M. Guryeva, management of the second pregnancy, cesarean section, literature search, text editing. Both authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

¹Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation

²Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology; ul. Pokrovka 22a, Moscow, 101000, Russian Federation



Обзор

Острый артрит, ассоциированный с COVID-19

Тарадин Г.Г.^{1,2} • Куглер Т.Е.¹ • Маловичко И.С.¹ • Кононенко Л.В.³

Тарадин Геннадий Геннадиевич – канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой терапии факультета интернатуры и последипломного образования им. проф. А.И. Дядыка¹, старший научный сотрудник отдела неотложной кардиологии и кардиохирургии²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3984-8482>. E-mail: taradin@inbox.ru

Куглер Татьяна Евгеньевна – канд. мед. наук, доцент кафедры терапии факультета интернатуры и последипломного образования им. проф. А.И. Дядыка¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5547-6741>. E-mail: kugler2@mail.ru
✉ 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16, Донецкая Народная Республика.
Тел.: +7 (949) 346 44 92.
E-mail: kugler2@mail.ru

Маловичко Ирина Станиславовна – канд. мед. наук, доцент кафедры терапии факультета интернатуры и последипломного образования им. проф. А.И. Дядыка¹. E-mail: irina.pogorzhel@mail.ru

Кононенко Людмила Викторовна – врач-терапевт³. E-mail: milsik666@gmail.com

Коронавирусная инфекция (COVID-19) обычно характеризуется респираторными симптомами, однако может иметь широкий спектр клинических проявлений. Растущий интерес вызывают краткосрочные и долгосрочные иммуноопосредованные последствия, вызванные COVID-19. Одно из таких осложнений – постинфекционный артрит, классифицируемый некоторыми авторами как реактивный. В статье обобщены и проанализированы опубликованные в литературе с января 2020 по ноябрь 2021 года 25 клинических наблюдений острого артрита, ассоциированного с COVID-19. Средний возраст пациентов составил 46 ± 14 лет, при этом мужчины болели чаще, чем женщины. Поражение суставов было моно- или полиартикулярным, с преимущественным вовлечением суставов нижних конечностей. Определение антигена HLA-B27 выполнено у 13 из 25 пациентов и в 30% случаев показало положительный результат. Как и многие другие вирусные заболевания, коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 может выступать в качестве возбудителя или триггера развития воспалительного артрита у предрасположенных людей. Следует проводить

дифференциальную диагностику постинфекционного артрита с заболеваниями, которые могут проявляться схожей клинической картиной, для чего необходимо выполнение комплекса лабораторных и инструментальных исследований. Для лечения успешно используются нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикостероиды. Число случаев постковидного артрита растет, что делает актуальным дальнейшее изучение патогенеза, диагностики и схем лечения этого заболевания.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, постинфекционный артрит, острый артрит, спондилоартрит, ревматические заболевания, молекулярная мимикрия

Для цитирования: Тарадин ГГ, Куглер ТЕ, Маловичко ИС, Кононенко ЛВ. Острый артрит, ассоциированный с COVID-19. Альманах клинической медицины. 2022;50(2):139–148. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-015.

Поступила 10.11.2021; доработана 21.05.2022; принята к публикации 30.05.2022; опубликована онлайн 03.06.2022

¹ ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»; 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16, Донецкая Народная Республика

² ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака» Минздрава ДНР; 283045, г. Донецк, Ленинский пр., 47, Донецкая Народная Республика

³ Центр первичной медико-санитарной помощи № 2 (амбулатория № 5) г. Донецка; 283001, г. Донецк, ул. Челюскинцев, 53а, Донецкая Народная Республика

Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (англ. severe acute respiratory syndrome coronavirus-2, SARS-CoV-2) – новый патоген, ответственный за развитие пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19). С момента первого зарегистрированного случая заражения человека COVID-19 прошло уже более двух лет, но пандемия продолжается по всему миру. На момент написания статьи в мире зарегистрировано более 245 млн случаев заражения COVID-19, в Российской Федерации – более 8 млн случаев [1]. COVID-19 чаще всего поражает дыхательную систему и характеризуется проявлениями острого респираторного заболевания с головной болью, утомляемостью, лихорадкой, внезапной потерей запаха и/или вкуса,

развитием интерстициальной пневмонии. В литературе описаны и другие симптомы (например, артромиалгии), которые наблюдаются до 50,4% случаев [2]. Поражение суставов при COVID-19 может происходить на разных стадиях заболевания и представлено неспецифическими артралгиями или острым артритом. Эти проявления обычно поддаются лечению нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), но иногда требуется применение глюкокортикостероидов (ГКС).

Развитие аутоиммунных и ревматических заболеваний у пациентов, перенесших COVID-19, представляет собой актуальную проблему здравоохранения. COVID-19 может демаскировать ранее не диагностированные ревматические



состояния или провоцировать заболевание *de novo* [3].

С начала пандемии COVID-19 было опубликовано несколько десятков случаев острого артрита, ассоциированного с SARS-CoV-2 и классифицированного авторами как постинфекционный или реактивный артрит (РеА). РеА – воспалительное негнойное заболевание суставов, развивающееся в тесной хронологической связи (обычно не позднее чем через 1 месяц) с перенесенной кишечной или урогенитальной инфекцией. Он относится к группе серонегативных спондилоартритов и часто ассоциируется с HLA-B27 [4]. Клиническая картина разнообразна, но чаще всего включает в себя асимметричный моно- или полиартрит, энтезит, дактилит. Не исключены также разнообразные внесуставные проявления (конъюнктивит, увеит, язвы на слизистых оболочках, узловая эритема, аортит, поражение клапанного аппарата сердца, ногтей, кожи и др.), особенно при мочеполовой инфекции [5].

Концепция РеА была пересмотрена в связи с наблюдаемым эпидемиологическим сокращением случаев заболеваний, передаваемых половым путем в странах с высоким социально-экономическим уровнем, а также расширением списка патогенов, ответственных за это заболевание [6, 7]. До последнего времени не принято окончательного решения о точных этиологических факторах РеА. Наиболее частые урогенитальные инфекции-триггеры РеА – *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*; кишечные – *Yersinia*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella*, *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*. Значительно реже встречаются *Mycoplasma genitalium*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Campylobacter lari*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Hafnia alvei*, *Blastocystis*, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium*, *Cyclospora cayatanensis*, *Entamoeba histolytica* *dispar*, *Strongyloides stercoralis*, β-гемолитические стрептококки, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycobacterium bovis*, бактерия Кальметта–Герена, *Rickettsia*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Rothia mucilaginosa* и др. [4, 5, 8, 9].

К триггерам развития РеА причислены также некоторые вирусы (вирус гепатита В, вирус гепатита С, парвовирус В19, вирус Эпштейна – Барр, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), альфавирус и вирус Зика) [10], и появились описания первых случаев РеА, ассоциированного с SARS-CoV-2.

Распространенность РеА в общей популяции, по данным большинства авторов, составляет 4,6–13 и 5–14 случаев на 100 тыс. населения для

урогенной и энтерогенной форм соответственно. Однако эти значения, по всей вероятности, занижены [4]. Трудности эпидемиологического анализа связаны с разными классификационными и терминологическими подходами к установлению диагноза РеА и, как следствие, статистическими ошибками.

Мнения авторов расходятся в определении понятий реактивного и постинфекционного артрита. Б.С. Белов и соавт. [4] считают, что РеА следует отличать от постинфекционных артритов, которые могут развиваться в рамках реакции макроорганизма на любой инфекционный агент. Н. Zeidler и А.Р. Hudson [9], напротив, утверждают, что подобное разделение условно и не имеет клинического значения. Все артриты, связанные с перенесенной инфекцией, рекомендуется классифицировать как реактивные ввиду постоянного расширения списка этиологических агентов, вызывающих эту форму суставной патологии.

Целью нашей работы стало обобщение данных клинических и лабораторно-инструментальных исследований, представляющих случаи острого артрита, ассоциированного с COVID-19, а также обсуждение возможных патогенетических механизмов аутоиммунных нарушений, которые могут вызывать это заболевание. Мы провели поиск статей в период с января 2020 по ноябрь 2021 г., включающий обзоры, точки зрения, комментарии, серии случаев и отчеты о случаях. Основными базами данных, использованными для поиска медицинской литературы, представленной в этом обзоре, были PubMed и eLibrary.

Характеристика клинических наблюдений острого артрита, ассоциированного с COVID-19

В таблице представлены 25 наблюдений постинфекционного артрита, возникшего после заражения COVID-19 [10–33]. Диагноз COVID-19 был подтвержден с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) при взятии мазка из носоглотки в 22 случаях и серологических методов – в 3 случаях. Мужчины болели чаще (n=16), чем женщины (n=9). Средний возраст заболевших составил 46±14 лет. Сопутствующие заболевания включали в себя ишемическую болезнь сердца, гипертоническую болезнь, сахарный диабет, бронхиальную астму, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, ожирение, неалкогольную жировую болезнь печени и псориаз. Менее половины пациентов были госпитализированы по поводу COVID-19, и только три пациента проходили лечение в отделении интенсивной



терапии. Эта информация подтверждает мнение об отсутствии связи между клинической тяжестью COVID-19 и развитием постинфекционного артрита. Проводимое лечение COVID-19 во всех случаях было различным, что исключает развитие артрита как следствие побочного действия лекарственных средств.

Поражение суставов при инфицировании SARS-CoV-2 происходит в разное время, поскольку оно может быть начальным симптомом инфекции, возникать во время острой фазы (иногда во время госпитализации) или проявляться после выздоровления. В большинстве случаев суставные симптомы возникли через 2–4 недели (средняя продолжительность – 21 ± 13 дней) после заражения, в то время как в двух случаях суставные симптомы отмечены одновременно с установлением диагноза COVID-19. Было характерно моно- ($n=10$) или полиартикулярное ($n=15$) воспаление с преобладанием поражений суставов нижних конечностей. Признаки поражения суставов включали: артрит коленных суставов – у 40%, голеностопных – у 32%, суставов кистей и стоп – у 32%, лучезапястных – у 20%, локтевых – у 12%, плечевых – у 8% и тазобедренных суставов – у 4% обследованных. Наличие полиартрита с поражением суставов кисти характерно для вирус-ассоциированных артритов, протекающих по структуре, аналогичной ревматоидному артриту [29]. Об энтезите ахиллова сухожилия сообщалось в двух случаях. Внесуставные признаки присутствовали у двух больных в виде баланита и кожных поражений. У пациента с моноартритом правого локтевого сустава, возникшим после COVID-19, одновременно наблюдалось псориатическое поражение ногтей, но, несмотря на это, больному был установлен диагноз РеА [18].

Среди внесуставных проявлений РеА, вызванного традиционными возбудителями, выделяются мочеполовые симптомы, такие как уретрит, цервицит, сальпингоофорит, цистит и простатит. Что касается глазных симптомов, конъюнктивит наблюдается примерно в 51% случаев острого РеА. В хронической фазе наиболее частым глазным симптомом выступает увеит. Наиболее частыми дерматологическими проявлениями становятся афтозные язвы (до 60%), циркулярный баланит (10–40%), бленноррагическая кератодермия (более 20%), в редких случаях отмечается узловатая эритема. Онихолизис и ногтевые ямки встречаются примерно в 10% случаев. J.C. Santacruz и соавт. описан случай РеА, ассоциированный с COVID-19, который дебютировал только внесуставными проявлениями (конъюнктивит,

язвенное поражение полости рта, бленноррагическая кератодермия, онихолизис, вульвовагинит), быстро регрессировавшими на фоне применения ГКС (преднизолон в дозе 15 мг в сутки) [34].

Вовлечение крестцово-подвздошных суставов после заражения COVID-19 описано в нескольких случаях. D. Colatutto и соавт. [35] представили два наблюдения острого сакроилита, возникшего после инфицирования SARS-CoV-2. У пациенток было выявлено умеренное повышение уровня некоторых цитокинов, в частности, интерлейкина (ИЛ)-2, фактора некроза опухоли (ФНО)-альфа и ИЛ-8, которые вовлечены в патогенез как COVID-19, так и воспалительного артрита. W. Saicali и S. Gharib [36] описали клиническое наблюдение нерадиографического аксиального спондилоартрита на фоне предшествующей инфекции COVID-19 у 21-летней женщины. На магнитно-резонансных изображениях виден двусторонний отек костного мозга и эрозии крестцово-подвздошных суставов. Впоследствии пациентке назначили ингибитор ФНО-альфа – цертолизумаба пэгол, и в течение 2 недель наступила полная ремиссия. Д.Г. Румянцева и соавт. [37] опубликовали клиническое наблюдение пациентки, у которой симптомы анкилозирующего спондилита (АС) впервые возникли спустя 2 недели после выздоровления от COVID-19. Диагноз АС был установлен с учетом двустороннего сакроилита 2-й степени по Келлгрону и ограничения подвижности поясничного, грудного отделов позвоночника. Больной назначена терапия согласно российским и международным рекомендациям по ведению пациентов с АС (внутривенное введение метилпреднизолона суммарно 625 мг, сульфасалазин по схеме до 2000 мг/сут, мелоксикам 15 мг/сут) с положительным эффектом, что проявилось купированием артритов, энтезитов и уменьшением боли в позвоночнике.

Исследование синовиальной жидкости (СЖ) на наличие SARS-CoV-2, кристаллов и бактериальной инфекции было проведено у 9 из 25 пациентов и во всех случаях было отрицательным. Определение антигена HLA-B27 выполнено у 13 пациентов, из них 4 (30%) дали положительный результат. С-реактивный белок был повышен в подавляющем числе случаев – у 16 из 20 (80%) исследованных пациентов. Антитела к циклическому цитруллиновому пептиду (АЦЦП), ревматоидный фактор (РФ) и антинуклеарные антитела (АНА) были исследованы у 18 пациентов, при этом только у одного оказались положительными АНА, у двух – РФ и еще одного – АЦЦП. Визуализирующие исследования были доступны



Характеристика клинических наблюдений острого артрита, ассоциированного с COVID-19

Автор	Пол/ воз- раст	Диагностика COVID-19	Количество дней от нача- ла болезни	Пораженные суставы	HLA-B27	РФ-, АЦЦП	СЖ – кристал- лы, посев	СЖ SARS- Cov-2	Лабораторные иссле- дования	Инструментальные исследования	Лечение, исход
R.Talarico и со- авт. [11]	М/45	ПЦР	1	Суставы кистей	н/д	РФ-, АЦЦП+	н/д	н/д	СОЭ ↑ СРБ – N	УЗИ – синовит	Метилпреднизолон 16 мг, рецидив после отмены
E.M. Saïcaoglu и соавт. [12]	М/73	ПЦР	15	Суставы стопы	н/д	отр.	н/д	н/д	СРБ, ферритин, D-ди- мер ↑ Мочевая кислота – N	Рентгенография – N	НПВП, ремиссия на 22-е сутки
I.Y. Ciew и со- авт. [13]	М/47	ПЦР	7	Правый колен- ный сустав	н/д	н/д	отр.	отр.	ВИЧ, сифилис, хлами- диоз, гонорея – отр.	Рентгенография – выпот, легкие ОА изменения	НПВП, триамцинолон, ремиссия
K.Olo и соавт. [14]	М/50	ПЦР	21	Правый и левый голеностоп- ные суставы	отр.	АНА+, РФ+, АЦЦП отр.	отр.	н/д	СРБ ↑ ВИЧ, ВГ, АСЛО, микро- плазма, хламиди- оз – отр.	н/д	НПВП, ГКС, умеренное улучшение
J. Salvatierra и соавт. [15]	Ж/16	Серология	21	Суставы стопы	отр.	отр.	н/д	н/д	н/д	н/д	НПВП (напроксен), ре- миссия на 5-й день
I.Jali [16]	Ж/39	ПЦР	21	Суставы кисти	н/д	отр.	н/д	н/д	СОЭ и СРБ – N ВИЧ, ВГ – отр.	Рентгенография – N	НПВП (целекоксиб), ремиссия через 2 не- дели
Z. Danssaert и соавт. [17]	Ж/37	ПЦР	12	Правый луче- запястный сустав	н/д	отр.	н/д	н/д	СОЭ и СРБ – N Болезнь Лайма, моче- вая кислота, посев крови – отр.	МРТ, УЗИ – признаки тендинита	Опиоиды, местные НПВП, габапентин. Сохранение симпто- мов более месяца
S. Parisi и со- авт. [10]	Ж/58	ПЦР	25	Голеностопный сустав слева	отр.	отр.	н/д	н/д	СРБ ↑ анти-ЭЯА – отр.	УЗИ – синовит	НПВП (ибупрофен), ремиссия
L. De Stefano и соавт. [18]	М/30	ПЦР	26	Правый локте- вой сустав	отр.	отр.	отр.	отр.	СРБ ↑ анти-ЭЯА – отр.	н/д	НПВС, ГКС, ремиссия через 6 недель
I. Fragata, A.F. Moura [19]	Ж/41	ПЦР	28	Суставы кисти	н/д	н/д	н/д	н/д	СРБ – N	н/д	Преднизолон, ремиссия
M. Gibson и со- авт. [20]	М/37	ПЦР	35	Суставы кисти, лучезапяст- ные, плечевые, локтевые, коленные	н/д	отр.	н/д	н/д	СРБ ↑ анти-ЭЯА – отр.	Рентгенография – N	НВПВ, преднизолон 20 мг, ремиссия
I.G. Ghauri и соавт. [21]	М/34	ПЦР	10	Правый колен- ный сустав	н/д	н/д	н/д	н/д	СРБ ↑	МРТ – умеренный выпот	НВПВ, ГКС, ремиссия через 10 дней
S. Alivernini и соавт. [22]	М/61	ПЦР	1	Коленный сустав	н/д	отр.	отр.	н/д	СРБ ↑	УЗИ – выпот	Барцитиниб, преднизо- лон, ремиссия
N. Yokogawa и соавт. [23]	М/57	ПЦР	17	Лучезапястный, плечевой, коленные суставы	н/д	отр.	отр.	отр.	СРБ ↑ ВИЧ, ВГ – отр.	н/д	Спонтанное разрешение на 27-й день заболе- вания



V.L. Hønge и соавт. [24]	M/53	ПЦР	16	Правый коленный, голеностопные суставы	отр.	отр.	отр.	н/д	СРБ ↑ ВИЧ – отр.	н/д	Пиперацillin/газо-бактам внутривенно, НПВП (ибупрофен), преднизолон 25 мг, улучшение на 5-й день
H.M. Schenker и соавт. [25]	Ж/65	Серология	10	Лучезапястные, голеностопные суставы	+	отр.	н/д	н/д	СРБ ↑	н/д	ГКС, ремиссия
M. Gasparotto и соавт. [26]	M/60	ПЦР	32	Коленный, голеностопный и тазобедренный суставы	отр.	отр.	отр.	отр.	СРБ ↑ Посев мочи, кала и крови, мазок из уретры – отр.	Рентгенография – N	НПВП (ибупрофен), ремиссия через 3 недели
N.P. Sureja, D. Nandamuri [27]	Ж/27	ПЦР	14	Коленные, голеностопные, суставы кисти	отр.	РФ +, АНА, АЦЦП отр.	н/д	н/д	н/д	н/д	НПВП, ГКС, опиоидный анальгетик, ремиссия через 4 недели
K. Shokrae и соавт. [28]	Ж/58	ПЦР	15	КПС справа	н/д	н/д	н/д	н/д	СРБ и СОЭ ↑ Бруцеллез, туберкулез – отр.	МРТ – сакроилит, УЗИ – синовит	НПВП (индометацин), ГКС, ремиссия через 14 дней
V.F. Kosyigit, A. Akkol [29]	Ж/53	ПЦР	41	Левый коленный сустав	отр.	отр.	отр.	н/д	Посев крови, мочи, кала, мазок из уретры – отр.	Рентгенография – N	НПВП (диклофенак), ремиссия через 6 недель
G. El Hasbani и соавт. [30] (случай 1)	M/25	ПЦР	19	КПС, левый голеностопный, правый локтевой суставы	+	отр.	н/д	н/д	СРБ ↑ Мочевая кислота – отр.	Рентгенография – сакроилит	НПВП (напроксен), ГКС, сульфасалазин, ремиссия через месяц
G. El Hasbani и соавт. [30] (случай 2)	M/57	ПЦР	30	Лучезапястный сустав слева	+	отр.	н/д	н/д	СРБ ↑ Мочевая кислота – отр.	МРТ – синовит, эрозии	НПВП (напроксен), ГКС, ремиссия
F.L. Coath и соавт. [31]	M/53	Серология	60	Правый и левый КПС, реберно-позвоночные суставы	+	н/д	н/д	н/д	СРБ ↑	МРТ – сакроилит, вертебрит	НПВП (диклофенак), метилпреднизолон 120 мг внутримышечно, ремиссия
M. Di Carlo и соавт. [32]	M/55	ПЦР	37	Правый голеностопный сустав	отр.	отр.	отр.	н/д	СРБ ↑ Урогенитальные, кишечные инфекции – отр.	УЗИ – синовит	Метилпреднизолон, ремиссия
G. Cincinelli и соавт. [33]	M/27	ПЦР	15	Суставы стоп	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	НВП, преднизолон, ремиссия

COVID-19 – коронавирусная инфекция, HLA-B27 – человеческий лейкоцитарный антиген, N – нормальное значение, ↑ – повышенное значение, + – положительный результат, – отрицательный результат, АНА – антиядерные антитела, анти-ЭРА – антитела к экстрагируемым ядерным антигенам, АСЛО – антистрептолизин О, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллиновому пептиду, ВГ – вирусные гепатиты, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ГКС – глюкокортикостероиды, Ж – женщины, КПС – крестцово-подвздошные суставы, М – мужчины, МРТ – магнитно-резонансная томография, н/д – нет данных, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ОА – остеоартритические изменения, ПЦР – мазок из носоглотки методом полимеразной цепной реакции, РФ – ревматоидный фактор, СЖ – синовиальная жидкость, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, УЗИ – ультразвуковое исследование



не всем пациентам: 7 из 25 пациентов были обследованы с помощью рентгенографии, 5 проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) суставов и 5 – магнитно-резонансная томография, которые в большинстве случаев выявили признаки синовита без деструктивных изменений.

У 22 пациентов ремиссия наступила через 5–42 дня на фоне лечения НПВП и/или внутрисуставными или системными ГКС. В отдельных случаях для устранения симптомов артрита применялись сульфасалазин, гидроксихлорохин, барицитиниб, цертолизумаба пэгол, опиоиды и габапентин. У одного пациента артрит разрешился без лечения. У двух пациентов болевой синдром был купирован не полностью (дополнительная информация о наблюдении отсутствует).

Российскими и белорусскими авторами описаны несколько клинических наблюдений постинфекционного артрита, возникших после инфицирования SARS-CoV-2. Б.С. Ярошевич [38] наблюдала случай острого артрита у 23-летней женщины, жаловавшейся на боль и припухлость правого коленного и левого локтевого суставов. Дебют заболевания произошел через 3–4 недели после перенесенной инфекции COVID-19. Однако ПЦР-мазок из носоглотки или серологическое исследование, подтверждающее диагноз, не проводились, поэтому данный случай не был внесен в сводную таблицу. У пациентки не наблюдалось ни сыпи, ни конъюнктивита, ни предшествующей диареи или уретрита, были повышены скорость оседания эритроцитов до 33 мм/ч и С-реактивный белок (24 г/л). Исследования на сифилис, гонококк, ВИЧ, вирусные гепатиты, стрептококковую инфекцию, микоплазму, *Chlamydia trachomatis* и *Chlamydia pneumoniae*, АНА, РФ, АЦЦП и HLA-B27 также были отрицательными. Данные рентгенологического исследования не выявили деструктивных изменений в пораженных суставах. Согласно данным УЗИ были обнаружены признаки синовита правого коленного и левого локтевого суставов. Артроцентез коленного сустава выявил слабую воспалительную реакцию, жидкость без кристаллов урата натрия и пирофосфата кальция. Культуральный посев СЖ также не показал роста микроорганизмов. Учитывая жалобы, анамнез, объективный осмотр и данные, полученные в ходе лабораторно-инструментальных обследований, был установлен диагноз «РеА, ассоциированный с инфекцией COVID-19». Медикаментозная терапия включала применение НПВП (мелоксикам 15 мг/сут), ГКС в низкой дозе (метилпреднизолон 4 мг/сут) и гидроксихлорохина (200 мг/сут). На фоне назначенного лечения

через 3 месяца отмечалась стойкая ремиссия заболевания.

О.Н. Егорова и соавт. [39] описали в своей работе 21 больного с септальным паникулитом, потенциально связанным с COVID-19. Признаки поражения суставов имелись у 15 из 21 (71,4%) пациента: артралгии голеностопных суставов – у 80%, коленных – у 53,3%, лучезапястных – у 27%, плечевых – у 27% и суставов кистей – у 13,3%. Медиана продолжительности поражения суставов составляла 1,2 [0,2; 3,2] месяца. При УЗИ суставов признаки артрита не выявлены, имелись периартикулярные изменения в области голеностопных и коленных суставов. У всех пациентов результаты ПЦР мазка из носоглотки на SARS-CoV-2 были негативными. В 100% наблюдений выявлены антитела IgG и в 52,3% – IgM к SARS-CoV-2. В 19% случаев был повышен титр антистрептолизина О до 400 Ед/мл. Не зарегистрировано увеличения уровня антител IgG и IgM к ВИЧ, гепатитам В и С, *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*. Авторы отмечают, что полученные результаты не исключают появления постинфекционного артрита в первые 3 недели болезни, но в 57,1% случаев поражение суставов зафиксировано в постковидный период.

В.Е. Ершов и соавт. [40], характеризуя больных с постковидным артритом, делают заключение, что триггерную инфекцию COVID-19 и воспалительные изменения в суставах можно рассматривать как «большие» диагностические критерии РеА, но необходимо изучение корреляции между возникновением артрита и тяжестью COVID-19. В том числе отмечается, что SARS-CoV-2 часто вызывает обострение ранее существовавших ревматических заболеваний у предрасположенных пациентов.

Стоит отметить, учитывая огромное количество заболевших во всем мире, что число зарегистрированных случаев острого артрита, ассоциированного с COVID-19, невелико. В представленных случаях пациенты чаще переносили COVID-19 бессимптомно или в легкой форме. Возможно, это связано с тем, что больные с более тяжелым течением COVID-19 уже получали в комплексном лечении ГКС или гидроксихлорохин, который хоть и не показал свою эффективность при COVID-19, но успешно используется в терапии ревматологических заболеваний.

Обсуждение

Большинство описанных наблюдений острого артрита, классифицированного авторами как РеА, диагностированы у мужчин молодого и среднего



возраста и характеризуются типичными для него клиническими признаками: возникновением симптомов не позднее чем через 1 месяц после заражения, воспалительными изменениями крупных суставов преимущественно нижних конечностей, наличием внесуставных проявлений. У 30% обследованных пациентов был выявлен антиген HLA-B27. Не будучи необходимым условием для установления диагноза РеА, положительный HLA-B27 чаще ассоциируется с более тяжелым течением ревматических заболеваний и наличием внесуставных проявлений. Следует также отметить быстрый терапевтический ответ на НПВП и/или ГКС с полной ремиссией в большинстве случаев.

Возможность постинфекционного артрита нельзя исключать при выявлении раннего артрита после заражения SARS-CoV-2, но вирусия документируется только в 15% случаев COVID-19 [41] и не была обнаружена в СЖ и/или синовиальной оболочке ни в одном из представленных наблюдений. Микробиологические (посевы крови, мочи и кала) и серологические тесты не позволили провести комплексную дифференциальную диагностику спектра бактериального РеА у всех пациентов. Для дифференциальной диагностики важно, чтобы при остром артрите, связанном с COVID-19, пункцию сустава также исследовали на наличие кристаллов с помощью поляризационной оптики, поскольку инфекционные процессы служат известными факторами риска и триггерами приступов подагры и псевдоподагры, и такие случаи также были описаны в контексте пандемии COVID-19. M.D. López-González и соавт. [42] сообщили о четырех наблюдениях артрита, индуцированного кристаллами урата натрия и пирофосфата кальция, обнаруженными с помощью микроскопии СЖ в поляризованном свете во время госпитализации по поводу инфекции SARS-CoV-2.

Потенциальные механизмы возникновения острого артрита в контексте COVID-19 остаются на стадии гипотез. Подобно большинству ревматологических заболеваний, постинфекционный артрит представляет собой результат сочетания генетической предрасположенности (в частности, наличие антигена HLA-B27) и внешних триггеров (инфекционные агенты) [29, 33]. Предполагается, что у генетически предрасположенных людей различные вирусные инфекции, включая SARS-CoV-2, могут вызывать развитие аутоиммунной патологии за счет нарушения иммунологической толерантности к собственным антигенам (аутоантигенам) и «молекулярной мимикрии»

[43]. Суть данного феномена состоит в том, что у человека и вируса имеются общие антигенные детерминанты. При этом иммунный ответ, инициируемый компонентами клеточной стенки возбудителей артрита (так называемыми артритогенными пептидами), может приводить к возникновению перекрестных реакций со схожими аутоантигенами поражаемых тканей человека. Высокий уровень антител к возбудителю в ряде случаев сохраняется достаточно долго, что можно объяснить персистенцией антигенов триггерных вирусов в макроорганизме [26, 29]. Согласно данным исследований, коронавирусы имеют общие молекулярные эпитопы с человеческими белками (например, гликопротеин S), которые играют ключевую роль в инвазии клеток-хозяев, давая инфекционному агенту способность уклоняться от иммунитета [26]. Имитирующие эпитопы также могут присутствовать в синовиальной мембране и вызывать по аналогичному механизму острое местное воспаление. Различные аутоиммунные неврологические и гематологические осложнения COVID-19 расценены как потенциальные результаты «молекулярной мимикрии» [44]. В частности, некоторые случаи синдрома Гийена – Барре имеют вирусное сходство с белками теплового шока (англ. heat shock proteins, HSP) в качестве патогенного механизма [45]. При воспалительном артрите HSP-60 и HSP-70 активируются и, по-видимому, стимулируют пролиферацию и активацию синовиальных и периферических Т-клеток [33].

В последние годы активно обсуждаются патогенетическая роль клеточных Toll-подобных рецепторов (англ. Toll-like receptors, TLR), активируемых лигандами хламидий, и гипотеза дисбаланса цитокинов – неэффективность иммунного ответа, заключающаяся в недостаточной элиминации возбудителей и их антигенов из суставной полости. Предполагается, что активация TLR-3 и TLR-7 выступает одним из первых шагов в элиминации SARS-CoV-2 [33]. SARS-CoV-2 проникает в клетку через рецептор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)-2 и воспринимается TLR-7. АПФ-2 обнаружен в кишечнике, эндотелии мелких сосудов, гладких мышцах, скелетных мышцах и даже в синовиальной ткани. В этом свете неудивительно, что помимо кашля и одышки пациенты с COVID-19 часто испытывают лихорадку, усталость, мышечные боли или артралгию [46]. Биоинформатический анализ показал, что геном SARS-CoV-2 содержит большое количество фрагментов, распознаваемых TLR-7. Помимо клеток иммунной системы, TLR-7 экспрессируется



в легких и бронхах, что позволяет SARS-CoV-2 быть высоко узнаваемым в регионах с его тропизмом. Активация TLR-7 стимулирует активацию N-концевой киназы c-Jun и передачи сигналов ядерного фактора κB, что приводит к продукции ИЛ-6 и ИЛ-12p40 [10]. Кроме того, у пациентов с COVID-19 наблюдаются другие иммунологические изменения, такие как дисфункция регуляторных клеток и повышение циркулирующих цитокинов, например, ИЛ-17 [33].

В подтверждение иммунокомплексного патогенеза заболевания Н.М. Schenker и соавт. описали наблюдение HLA-B27-положительного пациента с кожным васкулитом и очень высоким титром антител IgG к SARS-CoV-2, расцененным как признак сильного иммунного ответа на вирус [25]. Дисрегулируемый гипериммунный ответ, вызываемый COVID-19, безусловно, может влиять на развитие аутоиммунных процессов у предрасположенных людей. Соответственно, с точки зрения ревматолога, оценка роли SARS-CoV-2 в патогенезе воспалительного артрита имеет важное значение для его своевременной диагностики при наличии факторов, указывающих на перенесенное или текущее заболевание COVID-19 [47, 48].

Заключение

В литературе сообщается о растущем числе случаев острого артрита, ассоциированного с COVID-19. Клинические и лабораторные проявления артрита, наблюдаемые после

инфицирования SARS-CoV-2, аналогичны постинфекционному артриту, вызванному другими патогенами. Однако вирус-индуцированный артрит остается в большинстве случаев диагнозом исключения, что подчеркивает важность выполнения в полном объеме лабораторных и инструментальных методов исследования с целью качественной дифференциальной диагностики. Иммуносупрессивные препараты, используемые для лечения COVID-19, могут исказить клиническое течение ревматических заболеваний, тогда как сопутствующие ревматические заболевания могут маскировать развитие новых случаев. Дальнейшие наблюдения покажут нам, как правильно трактовать такие ситуации: рассматривать ли их как проявления артрита, реактивного на вирус SARS-CoV-2, или это состояние представляет собой дебют хронического воспалительного процесса, при котором вирус мог действовать лишь в качестве провоцирующего фактора.

Анализ 25 клинических наблюдений показал: необходимо более детальное наблюдение пациентов с COVID-19 для выявления на ранних этапах симптомов ревматологического заболевания и оказания адекватной медицинской помощи. С учетом неоднозначной оценки роли SARS-CoV-2 в развитии острого воспалительного артрита важно всестороннее изучение их потенциальной взаимосвязи, а также разработка алгоритмов диагностики, лечения и профилактики изучаемого заболевания. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Г.Г. Тарадин – концепция статьи, редактирование и утверждение итогового варианта текста рукописи; Т.Е. Куглер – анализ литературы, обработка исходного материала, написание текста; И.С. Маловичко – анализ литературы, редактирование текста; Л.В. Кононенко – поиск и анализ литературы, написание текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

1. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. Available from: <https://covid19.who.int/>.
2. Zeidler H. Post-COVID-19-Arthritis. Manifestation unter dem klinischen Bild einer reaktiven Arthritis [Post-Corona-Virus-Disease-19 arthritis. Manifestation under the clinical picture of a reactive arthritis]. *Z Rheumatol*. 2021;80(6):555–558. German. doi: 10.1007/s00393-021-01045-9.
3. Ahmed S, Zimba O, Gasparyan AY. COVID-19 and the clinical course of rheumatic manifestations. *Clin Rheumatol*. 2021;40(7):2611–2619. doi: 10.1007/s10067-021-05691-x.
4. Белов БС, Шубин СВ, Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Реактивные артриты. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):414–420. doi: 10.14412/1995-4484-2015-414-420. [Belov BS, Shubin SV, Balabanova RM, Erdes SF. Reactive arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):414–420. Russian. doi: 10.14412/1995-4484-2015-414-420.]
5. Schmitt SK. Reactive Arthritis. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31(2):265–277. doi: 10.1016/j.idc.2017.01.002.
6. Bentaleb I, Abdelghani KB, Rostom S, Amine B, Laatar A, Bahiri R. Reactive Arthritis: Update. *Curr Clin Microbiol Rep*. 2020:1–9. doi: 10.1007/s40588-020-00152-6. Epub ahead of print.



7. Misra R, Gupta L. Epidemiology: Time to revisit the concept of reactive arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(6):327–328. doi: 10.1038/nrrheum.2017.69.
8. Балабанова РМ. К вопросу о диагностике и кодировании реактивных артропатий. *Современная ревматология*. 2020;14(2):41–44. doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-41-44. [Balabanova RM. On the diagnosis and coding of reactive arthropathies. *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):41–44. Russian. doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-41-44.]
9. Zeidler H, Hudson AP. Reactive Arthritis Update: Spotlight on New and Rare Infectious Agents Implicated as Pathogens. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23(7):53. doi: 10.1007/s11926-021-01018-6.
10. Parisi S, Borrelli R, Bianchi S, Fusaro E. Viral arthritis and COVID-19. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(11):e655–e657. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30348-9.
11. Talarico R, Stagnaro C, Ferro F, Carli L, Mosca M. Symmetric peripheral polyarthritis developed during SARS-CoV-2 infection. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(9):e518–e519. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30216-2.
12. Saricaoglu EM, Hasanoglu I, Guner R. The first reactive arthritis case associated with COVID-19. *J Med Virol*. 2021;93(1):192–193. doi: 10.1002/jmv.26296.
13. Liew IY, Mak TM, Cui L, Vasoo S, Lim XR. A Case of Reactive Arthritis Secondary to Coronavirus Disease 2019 Infection. *J Clin Rheumatol*. 2020;26(6):233. doi: 10.1097/RHU.0000000000001560.
14. Ono K, Kishimoto M, Shimasaki T, Uchida H, Kurai D, Deshpande GA, Komagata Y, Kaname S. Reactive arthritis after COVID-19 infection. *RMD Open*. 2020;6(2):e001350. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001350.
15. Salvatierra J, Martínez-Peñalver D, Salvatierra-Velasco L. CoVid-19 related dactylitis. *Joint Bone Spine*. 2020;87(6):660. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.06.009.
16. Jali I. Reactive Arthritis After COVID-19 Infection. *Cureus*. 2020;12(11):e11761. doi: 10.7759/cureus.11761.
17. Danssaert Z, Raum G, Hemsatilpa S. Reactive Arthritis in a 37-Year-Old Female With SARS-CoV2 Infection. *Cureus*. 2020;12(8):e9698. doi: 10.7759/cureus.9698.
18. De Stefano L, Rossi S, Montecucco C, Bugatti S. Transient monoarthritis and psoriatic skin lesions following COVID-19. *Ann Rheum Dis*. 2020;annrheumdis-2020-218520. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218520. Epub ahead of print.
19. Fragata I, Mourão AF. Coronavirus Disease 19 (COVID-19) complicated with post-viral arthritis. *Acta Reumatol Port*. 2020;45(4):278–280.
20. Gibson M, Sampat K, Coakley G. A self-limiting symmetrical polyarthritis following COVID-19 infection. *Rheumatol Adv Pract*. 2020;4(Suppl 1):rkaa052.014. doi: 10.1093/rap/rkaa052.014.
21. Ghauri IG, Mukarram MS, Ishaq K, Riaz SU. Post COVID-19 reactive arthritis: an emerging existence in the spectrum of musculoskeletal complications of SARS-CoV-2 infection. *J Clin Stud Med Case Rep*. 2020. doi: 10.24966/CSMC-8801/100101.
22. Alivernini S, Cingolani A, Gessi M, Paglionico A, Pasciuto G, Tolusso B, Fantoni M, Gremese E. Comparative analysis of synovial inflammation after SARS-CoV-2 infection. *Ann Rheum Dis*. 2020;annrheumdis-2020-218315. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218315.
23. Yokogawa N, Minematsu N, Katano H, Suzuki T. Case of acute arthritis following SARS-CoV-2 infection. *Ann Rheum Dis*. 2020;annrheumdis-2020-218281. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218281. Epub ahead of print.
24. Hønge BL, Hermansen MF, Storgaard M. Reactive arthritis after COVID-19. *BMJ Case Rep*. 2021;14(3):e241375. doi: 10.1136/bcr-2020-241375.
25. Schenker HM, Hagen M, Simon D, Schett G, Manger B. Reactive arthritis and cutaneous vasculitis after SARS-CoV-2 infection. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(1):479–480. doi: 10.1093/rheumatology/keaa689.
26. Gasparotto M, Framba V, Piovella C, Doria A, Iaccarino L. Post-COVID-19 arthritis: a case report and literature review. *Clin Rheumatol*. 2021;40(8):3357–3362. doi: 10.1007/s10067-020-05550-1.
27. Sureja NP, Nandamuri D. Reactive arthritis after SARS-CoV-2 infection. *Rheumatol Adv Pract*. 2021;5(1):rkab001. doi: 10.1093/rap/rkab001.
28. Shokraee K, Moradi S, Eftekhari T, Shajari R, Masoumi M. Reactive arthritis in the right hip following COVID-19 infection: a case report. *Trop Dis Travel Med Vaccines*. 2021;7(1):18. doi: 10.1186/s40794-021-00142-6.
29. Kocyigit BF, Akyol A. Reactive arthritis after COVID-19: a case-based review. *Rheumatol Int*. 2021;41(11):2031–2039. doi: 10.1007/s00296-021-04998-x.
30. El Hasbani G, Jawad A, Uthman I. Axial and peripheral spondyloarthritis triggered by sars-cov-2 infection: a report of two cases. *Reumatismo*. 2021;73(1):59–63. doi: 10.4081/reumatismo.2021.1374.
31. Coath FL, Mackay J, Gaffney JK. Axial presentation of reactive arthritis secondary to COVID-19 infection. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(7):e232–e233. doi: 10.1093/rheumatology/keab009.
32. Di Carlo M, Tardella M, Salaffi F. Can SARS-CoV-2 induce reactive arthritis? *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39 Suppl 128(1):25–26.
33. Cincinelli G, Di Taranto R, Orsini F, Rindone A, Murgo A, Caporali R. A case report of monoarthritis in a COVID-19 patient and literature review: Simple actions for complex times. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(23):e26089. doi: 10.1097/MD.00000000000026089.
34. Santacruz JC, Londoño J, Santos AM, Arzuaga A, Mantilla MJ. Extra-Articular Manifestations in Reactive Arthritis due to COVID-19. *Cureus*. 2021;13(10):e18620. doi: 10.7759/cureus.18620.
35. Colatutto D, Sonaglia A, Zabotti A, Cereser L, Girometti R, Quartuccio L. Post-COVID-19 Arthritis and Sacroiliitis: Natural History with Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Study in Two Cases and Review of the Literature. *Viruses*. 2021;13(8):1558. doi: 10.3390/v13081558.
36. Saikali W, Gharib S. The first non-radiographic axial spondyloarthritis with COVID-19. *Immun Inflamm Dis*. 2021;9(3):628–631. doi: 10.1002/iid3.448.
37. Румянцева ДГ, Урумова ММ, Эрдес ШФ. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 как триггер развития симптомов анкилозирующего спондилита. Клиническое наблюдение. *Терапевтический архив*. 2021;93(5):609–612. doi: 10.26442/00403660.2021.05.200793. [Rumiantceva DG, Urumova MM, Erdes SF. New coronavirus infection COVID-19 as a trigger for the development of symptoms of ankylosing spondylitis. Case report. *Therapeutic archive*. 2021;93(5):609–612. Russian. doi: 10.26442/00403660.2021.05.200793.]
38. Ярошевич БС. Клинический случай лечения реактивного артрита, ассоциированного с инфекцией COVID-19. В: Проблемы и перспективы развития современной медицины: сборник научных статей XII Республиканской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых: в 9 т. 2021. Т. 4. с. 216–217. [Yaroshevich BS. Clinical case of treatment of reactive arthritis associated with COVID-19 infection. In: *Problems and prospects for the development of modern medicine: Collection of scientific articles of the XII Republican scientific-practical conference with international participation of students and young scientists: in 9 vol*. 2021. Vol. 4. p. 216–217. Russian.]
39. Егорова ОН, Голоева РГ, Абдулганиева ДИ. Септальный панникулит как проявление COVID-19: собственные данные. *Современная ревматология*. 2021;15(4):31–37. doi: 10.14412/1996-7012-2021-4-31-37. [Egorova ON, Goloeva RG, Abdulganieva DI. Septal panniculitis as manifestation of COVID-19: own data. *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):31–37. Russian. doi: 10.14412/1996-7012-2021-4-31-37.]
40. Ершов ВЕ, Кривова АВ, Захаров ВП, Быстров СВ. Опыт применения системного глюкокортикостероида в качестве стар-



той терапии постковидного артрита в амбулаторной практике. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2021;5(5):252–256. doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-5-252-256. [Ershov VE, Krivova AV, Zakharov VP, Bystrov SV. Experience of using a systemic glucocorticosteroid as an initial therapy for post-COVID-19 arthritis in outpatient practice. Russian Medical Review. 2021;5(5):252–256. Russian. doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-5-252-256.]

41. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

42. López-González MD, Peral-Garrido ML, Calabuig I, Tovar-Sugrañes E, Jovani V, Bern-

abeu P, García-Sevila R, León-Ramírez JM, Moreno-Perez O, Boix V, Gil J, Merino E, Vela P, Andrés M. Case series of acute arthritis during COVID-19 admission. *Ann Rheum Dis*. 2020;annrheumdis-2020-217914. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217914. Epub ahead of print.

43. Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): вклад ревматологии. Терапевтический архив. 2021;93(5):537–550. doi: 10.26442/00403660.2021.05.200799. [Nasonov EL. 2019 Coronavirus disease (COVID-19): contribution of rheumatology. *Terapevticheskii arkhiv*. - 2021. - Vol. 93. - N. 5. - P. 537–550. doi: 10.26442/00403660.2021.05.200799.]

44. Galeotti C, Bayry J. Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19. *Nat Rev*

Rheumatol. 2020;16(8):413–414. doi: 10.1038/s41584-020-0448-7.

45. Lucchese G, Flöel A. SARS-CoV-2 and Guillain-Barré syndrome: molecular mimicry with human heat shock proteins as potential pathogenic mechanism. *Cell Stress Chaperones*. 2020;25(5):731–735. doi: 10.1007/s12192-020-01145-6.

46. Ciaffi J, Meliconi R, Ruscitti P, Berardicurti O, Giacomelli R, Ursini F. Rheumatic manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Rheumatol*. 2020;4:65. doi: 10.1186/s41927-020-00165-0.

47. Wendling D, Verhoeven F, Chouk M, Prati C. Can SARS-CoV-2 trigger reactive arthritis? *Joint Bone Spine*. 2021;88(1):105086. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.105086.

48. Zacharias H, Dubey S, Koduri G, D'Cruz D. Rheumatological complications of Covid 19. *Autoimmun Rev*. 2021;20(9):102883. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102883.

Acute arthritis associated with COVID-19

G.G. Taradin^{1,2} • T.E. Kugler¹ • I.S. Malovichko¹ • L.V. Kononenko³

Coronavirus infection (COVID-19) is usually characterized by respiratory symptoms, but can have a wide range of clinical manifestations. The growing interest is focusing on the short-term and long-term immune-mediated sequelae triggered by the COVID-19. One of these complications is post-infectious arthritis, classified by some authors as reactive. This paper summarizes and analyzes 25 clinical cases of COVID-19-associated acute arthritis that have been published from January 2020 to November 2021. The mean age of the patients was 46 ± 14 years, with the disease being more prevalent in men than in women. Joint lesions were mono- or polyarticular, with predominant involvement of the joints of the lower extremities. HLA-B27 antigen was determined in 13 of 25 patients and was found in 30% of cases. Like many other viral diseases, the severe acute respiratory syndrome 2 caused by coronavirus can act as a causative agent or a trigger in the development of inflammatory arthritis in predisposed

individuals. The post-infectious arthritis should be differentiated from diseases that can manifest with a similar clinical presentation, which requires a complex of laboratory and instrumental studies. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and glucocorticosteroids are successfully used in the treatment. The number of cases of post-COVID-19-arthritis is increasing, which urges further studies of its pathophysiology, diagnosis and treatment regimens.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, post-infectious arthritis, acute arthritis, spondyloarthritis, rheumatic diseases, molecular mimicry

For citation: Taradin GG, Kugler TE, Malovichko IS, Kononenko LV. Acute arthritis associated with COVID-19. *Almanac of Clinical Medicine*. 2022;50(2): 139–148. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-015.

Received 10 November 2021; revised 21 May 2022; accepted 30 May 2022; published online 3 June 2022

Gennadiy G. Taradin – MD, PhD, Associate Professor, Head of Chair of Therapy, Faculty of Internship and Postgraduate Training named after A.I. Dyadyk¹; Senior Research Fellow, Department of Urgent Cardiology and Cardiac Surgery²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3984-8482>. E-mail: taradin@inbox.ru

Tatyana E. Kugler – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy, Faculty of Internship and Postgraduate Training named after A.I. Dyadyk¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5547-6741>. E-mail: kugler2@mail.ru
✉ 16 Il'icha prospekt, Donetsk, 283003, Donetsk People's Republic. Tel.: +7 (949) 346 44 92. E-mail: kugler2@mail.ru

Irina S. Malovichko – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy, Faculty of Internship and Postgraduate Training named after A.I. Dyadyk¹. E-mail: irina.pogorzhel@mail.ru

Liudmila V. Kononenko – General Practitioner³. E-mail: milsik666@gmail.com

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests as per this article.

Authors' contributions

G.G. Taradin, the paper concept, text editing, approval of the final version of the manuscript; T.E. Kugler, literature analysis, data management, text writing; I.S. Malovichko, literature analysis, text editing; L.V. Kononenko, literature search and analysis, text writing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

¹ M. Gorky Donetsk National Medical University; 16 Il'icha prospekt, Donetsk, 283003, Donetsk People's Republic

² Institute of Urgent and Recovery Surgery named after V.K. Gusak; 47 Leninskiy prospekt, Donetsk, 283045, Donetsk People's Republic

³ Center for Primary Health Care No. 2 (Ambulatory Clinic No. 5); 53a Chelyuskintsev ul., Donetsk, 283001, Donetsk People's Republic

