

АЛЪМАНАХ

КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

— 51 (2) • 2023 —

Диастолическая функция левого желудочка у взрослых
больных с дефектом межпредсердной перегородки и ее
динамика после транскатетерного закрытия дефекта
в зависимости от возраста

Эффективность и безопасность препарата
молнупиравир у взрослых амбулаторных
пациентов с COVID-19

Сопоставление госпитальной и отдаленной
летальности и оценка их предикторов
у пациентов, перенесших инфаркт
миокарда и нестабильную стенокардию

Когнитивные нарушения и методы их терапии
у пациентов с рассеянным склерозом

Внезапная сердечная смерть при
миокардите

Выявление клеток Березовского – Рид –
Штернберга в лимфатических узлах при
классической лимфоме Ходжкина методом
проточной цитометрии:
серия клинических наблюдений

Кровоизлияние в соматотропиному
как первый повод для обследования
пациентки с ранее не диагностированными
акромегалией и папиллярным раком
щитовидной железы

АЛЪМАНАХ

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 51 • № 2 • 2023

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

Ковальчук И.А., Рафаели И.Р., Крюков В.А.,
Рогатова А.Н., Азаров А.В., Курносое С.А.,
Иоселиани Д.Г.

**Диастолическая функция левого желудочка
у взрослых больных с дефектом межпредсердной
перегородки и ее динамика после транскатетерного
закрытия дефекта в зависимости от возраста 67**

Щинова А.М., Потехина А.В., Долгушева Ю.А.,
Ефремова Ю.Е., Осокина А.К., Филатова А.Ю.,
Сорокин Е.В., Шестова И.И., Проваторов С.И.

**Сопоставление госпитальной и отдаленной
летальности и оценка их предикторов у пациентов,
перенесших инфаркт миокарда и нестабильную
стенокардию 77**

Пшеничная Н.Ю., Омарова Х.Г., Балыкова Л.А.,
Заславская К.Я., Земсков Д.Н., Таганов А.В., Белый П.А.,
Горелов А.В., Пушкарь Д.Ю.

**Эффективность и безопасность препарата
молнупиравир у взрослых амбулаторных пациентов
с COVID-19 86**

Обзор

Тарадин Г.Г., Игнатенко Г.А., Куглер Т.Е.

Внезапная сердечная смерть при миокардите 99

Забирова А.Х., Бакулин И.С., Пойдашева А.Г.,
Захарова М.Н., Супонев Н.А.

**Когнитивные нарушения и методы их терапии
у пациентов с рассеянным склерозом 110**

Клинические наблюдения

Нуруллина Г.М., Пушкарев И.Н., Пигарова Е.А.,
Латкина Н.В., Ахмадуллина Г.И.

**Кровоизлияние в соматотропиному как
первый повод для обследования пациентки
с ранее не диагностированными акромегалией
и папиллярным раком щитовидной железы 126**

Аббасбейли Ф.М., Феденко А.А., Зейналова П.А.,
Мушкарина Т.Ю., Мельникова А.А., Гривцова Л.Ю.

**Выявление клеток Березовского – Рид – Штернберга
в лимфатических узлах при классической лимфоме
Ходжкина методом проточной цитометрии: серия
клинических наблюдений 134**

Подписной индекс 81988
Объединенный каталог «Пресса России»

Журнал индексируется в Scopus, входит в Russian
Science Citation Index (RSCI)

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

© 2023 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)

3.1.6. Онкология, лучевая терапия
(медицинские науки)

3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки)

3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки)

3.1.30. Гастроэнтерология и диетология
(медицинские науки)

3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика
(биологические науки, медицинские науки)

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, видоизменять, 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.papara@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 51 • Number 2 • 2023

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)

Managing Editor

Olesya A. Parpara (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)

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. Wolffenbuttel, MD, PhD, Professor of Endocrinology and Metabolism (Groningen, Netherlands)

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

Content

Articles

*I.A. Kovalchuk, I.R. Rafaeli, V.A. Kryukov, A.N. Rogatova,
A.V. Azarov, S.A. Kurnosov, D.G. Ioseliani*

**Left ventricular diastolic function in adult patients with
an atrial septal defect and its age-dependent changes
over time after transcatheter closure of the defect 67**

*A.M. Shchinova, A.V. Potekhina, Yu.A. Dolgusheva,
Yu.E. Efremova, A.K. Osokina, A.Yu. Filatova, E.V. Sorokin,
I.I. Shestova, S.I. Provatorov*

**Comparison of in-hospital and long-term mortality
and assessment of their predictors in patients with
myocardial infarction and unstable angina 77**

*N.Yu. Pshenichnaya, Kh.G. Omarova, L.A. Balykova,
K.Ya. Zaslavskaya, D.N. Zemskov, A.V. Taganov, P.A. Belyy,
A.V. Gorelov, D.Yu. Pushkar*

**Efficacy and safety of molnupiravir in adult outpatients
with COVID-19 86**

Review Article

G.G. Taradin, G.A. Ignatenko, T.E. Kugler
Sudden cardiac death in myocarditis 99

*A.Kh. Zabirova, I.S. Bakulin, A.G. Poydasheva,
M.N. Zakharova, N.A. Suponeva*
**Cognitive impairment and its treatment in patients with
multiple sclerosis 110**

Clinical Cases

*G.M. Nurullina, I.N. Pushkarev, E.A. Pigarova,
N.V. Latkina, G.I. Akhmadullina*
**Hemorrhage into a somatotropinoma as a first
reason for examination of a patient with previously
undiagnosed acromegaly and papillary
thyroid cancer 126**

*F.M. Abbasbeyli, A.A. Fedenko, P.A. Zeynalova,
T.Yu. Mushkarina, A.A. Melnikova, L.Yu. Gritsova*
**Identification of Reed-Berezovsky-Sternberg cells in
lymphatic nodes in classic Hodgkin's lymphoma by flow
cytometry: a clinical case series 134**

Subscription index 81988
in the united Pressa Rossii catalogue

The journal is indexed by Scopus, Russian Science
Citation Index (RSCI)

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

© 2023 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 ПИ № 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.parpapa@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru



Оригинальная статья

Диастолическая функция левого желудочка у взрослых больных с дефектом межпредсердной перегородки и ее динамика после транскатетерного закрытия дефекта в зависимости от возраста

Ковальчук И.А.^{1,2} • Рафаели И.Р.¹ • Крюков В.А.² • Рогатова А.Н.¹ • Азаров А.В.^{1,2} • Курносов С.А.² • Иоселиани Д.Г.¹

Обоснование. Не существует эхокардиографических (ЭхоКГ) критериев, позволяющих предсказать, возникнет ли у взрослых пациентов с дефектом межпредсердной перегородки (ДМПП) постпроцедурная левожелудочковая недостаточность после закрытия дефекта.

Цель – исследовать состояние диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) до и после вмешательства у пациентов с ДМПП в зависимости от возраста, и на этой основе определить потенциальные эхокардиографические факторы риска развития острой сердечной недостаточности непосредственно после закрытия ДМПП.

Материал и методы. В настоящее ретроспективное исследование включено 69 пациентов (средний возраст $44,2 \pm 14,5$ года), из них 57 (82,6%) женщин. В зависимости от возраста пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 39 (56,5%) больных в возрасте 18–49 лет (средний возраст $35,4 \pm 9,4$ года); 2-ю группу – 30 (43,5%) пациентов в возрасте 50–74 лет (средний возраст $60,1 \pm 6,1$ года). Параметры ДМПП, камер сердца и показатели диастолической функции ЛЖ исследовались методикой трансторакальной и чреспищеводной ЭхоКГ. До операции и в послеоперационном периоде были определены и сопоставлены индексированные показатели объема левого предсердия (ЛП) и ЛЖ. Диастолическую функцию ЛЖ определяли по показателям «e' боковой» по методике тканевого доплеровского изображения (англ. tissue Doppler imaging, TDI) и «E/e'» (нормы: > 10 см/с и < 8 соответственно).

Результаты. Исходный индексированный объем ЛП был несколько больше в группе больных ≥ 50 лет, чем в возрастной группе < 50 лет ($27,6 \pm 9,8$ мл/м² и $25,4 \pm 7,1$ мл/м² соответственно;

$p=0,311$). При этом исходные показатели индексированного объема ЛЖ в группах практически не различались ($41,8 \pm 7,9$ мл/м² и $42,4 \pm 8,6$ мл/м² соответственно; $p=0,768$). Непосредственно после закрытия ДМПП наблюдалось ухудшение диастолической функции ЛЖ. Среди пациентов < 50 лет, несмотря на значительные изменения показателей E/e' (с $7,6 \pm 3,6$ до $9,9 \pm 4,1$; $p=0,012$), разница не была статистически значимой, тогда как в группе больных ≥ 50 лет данный индекс увеличился статистически значимо (с $9,2 \pm 5,7$ до $13,1 \pm 4,3$ соответственно; $p=0,005$). Показатель TDI (e' боковой) снизился в обеих группах: в группе < 50 лет с $11,9 \pm 2,5$ до $9,1 \pm 2,2$ ($p<0,001$), у больных ≥ 50 лет с $9,3 \pm 3,6$ до $7,9 \pm 1,6$ ($p=0,061$). У 2 пациентов старшей возрастной группы, у которых сразу после закрытия дефекта были выявлены признаки левожелудочковой недостаточности, при ЭхоКГ зафиксированы самые низкие показатели TDI (e' боковой): 7,8 и 8,0 см/с до закрытия и 6,4 и 7,0 см/с после закрытия, а также самые высокие значения E/e' до закрытия: 13,4 и 13,1 соответственно. В отдаленном периоде (в среднем $12,5 \pm 6,5$ месяца) индекс E/e' снизился в обеих группах по сравнению с ранним послеоперационным периодом и приблизился к дооперационным значениям (группа < 50 лет: $7,6 \pm 3,6 \rightarrow 9,9 \pm 4,1 \rightarrow 8,7 \pm 4,8$; группа ≥ 50 лет: $9,2 \pm 5,7 \rightarrow 13,1 \pm 4,3 \rightarrow 10,8 \pm 5,6$). Показатели TDI e' тоже стали близкими к исходным значениям, увеличившись с $9,1 \pm 2,2$ до $11,6 \pm 1,9$ в группе < 50 лет и с $7,9 \pm 1,6$ до $8,9 \pm 2,8$ у пациентов ≥ 50 лет. Индекс объема ЛП значительно не изменился в обеих группах в отдаленном периоде по сравнению с исходными значениями. При этом индексированные конечно-диастолический

объем и конечно-диастолический размер ЛЖ статистически значимо увеличились через год после закрытия ДМПП в обеих группах, но не выходили за пределы нормальных значений, а показатели систолической функции ЛЖ сохранялись на том же уровне.

Заключение. Объемные показатели ЛП и функция ЛЖ продемонстрировали ожидаемое положительное ремоделирование после транскатетерного закрытия ДМПП. Выявлены потенциальные эхокардиографические факторы риска развития острой сердечной недостаточности непосредственно после закрытия ДМПП: исходно низкие показатели ранней диастолической скорости движения митрального кольца (TDI e' боковой) менее 8,0 см/с и высокие показатели давления наполнения ЛЖ (E/e') более 13 у пациентов с ДМПП.

Ключевые слова: дефект межпредсердной перегородки, транскатетерное закрытие, эхокардиография, диастолическая функция левого желудочка, давление наполнения левого желудочка (E/e'), отношение легочного кровотока к системному (Qp/Qs), окклюдер

Для цитирования: Ковальчук ИА, Рафаели ИР, Крюков ВА, Рогатова АН, Азаров АВ, Курносов СА, Иоселиани ДГ. Диастолическая функция левого желудочка у взрослых больных с дефектом межпредсердной перегородки и ее динамика после транскатетерного закрытия дефекта в зависимости от возраста. Альманах клинической медицины. 2023;51(2):67–76. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-008.

Поступила 11.01.2023; доработана 19.04.2023; принята к публикации 26.04.2023; опубликована онлайн 17.05.2023



Дефект межпредсердной перегородки – самый частый врожденный порок сердца с распространенностью 16 случаев на 10 000 живорожденных и 97% вероятностью выживания во взрослом возрасте [1, 2]. Порок характеризуется относительно доброкачественным и бессимптомным течением в периоде детства и в ряде случаев остается нераспознанным до взрослого возраста [2]. Несмотря на это, наличие значительного лево-правого сброса, независимо от клинических проявлений, вызывает гемодинамические и структурные изменения в системе легочной артерии, оказывает отрицательное влияние на функциональное состояние миокарда желудочков. Патофизиологической основой дисфункции левого желудочка (ЛЖ) служит его объемная недогрузка и снижение «комплаенса» [3]. Естественно, что с возрастом данные изменения прогрессируют вследствие как самого временного фактора, так и развития естественных фиброзных изменений в строении сердечной мышцы, приводящих к повышению диастолической жесткости миокарда, особенно при сочетании с ишемической болезнью сердца и другими патологиями [4, 5]. Учитывая тот факт, что сразу после устранения дефекта ЛЖ подвергается значительному объемному «стрессу», становится очевидным, что от его состоятельности адекватно отреагировать на эти мгновенно возникшие изменения во многом будет зависеть как непосредственный (в виде острой левожелудочковой недостаточности), так и отдаленный (хроническая сердечная недостаточность) результат [6]. Не вызывает сомнений, что дооперационное исследование исходного функционального состояния ЛЖ у данной категории больных с целью выявления диагностических критериев, объективно указывающих на наличие клинически значимых и прогностически опасных изменений, крайне важно для правильного определения как тактики и методики самого вмешательства, так и ведения послеоперационного периода. При этом к настоящему времени функция ЛЖ мало изучена у указанной категории больных с учетом возраста пациентов и степени внутрисердечной и легочной гемодинамики.

Цель – исследовать состояние диастолической функции ЛЖ до и после вмешательства у пациентов с дефектом межпредсердной перегородки (ДМПП) в зависимости от возраста и на этой основе определить потенциальные эхокардиографические факторы риска развития острой сердечной недостаточности непосредственно после закрытия ДМПП.

Ковальчук Илья Александрович – канд. мед. наук, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии¹; ст. науч. сотр., заведующий отделением ангиографии, доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии факультета усовершенствования врачей²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6834-6150> ✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. E-mail: kovalchuk_ilya@mail.ru

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

Крюков Владислав Алексеевич – канд. мед. наук, врач ультразвуковой диагностики²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5051-6772>. E-mail: vak.cardio-echo@yandex.ru

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

Материал и методы

С января 2009 по август 2021 г. у 105 пациентов (средний возраст $46,4 \pm 15,2$ года) с вторичным ДМПП была выполнена рентгенэндоваскулярная процедура транскатетерного закрытия дефекта. Всем больным проводилась трансторакальная эхокардиография с использованием ультразвуковой системы Toshiba Aplio 500 и регистрацией изображений в 2D- и М-режимах; применялись доплерографические методы оценки кровотока и тканевого доплера. Исследования выполняли до транскатетерного закрытия ДМПП, а затем через 2–3 дня после вмешательства. Последующее наблюдение проводилось амбулаторно с оценкой клинического статуса и данных трансторакальной эхокардиографии в отдаленном периоде (в среднем $12,5 \pm 6,5$ месяцев). Чреспищеводная эхокардиография проводилась у 89 (84,8%) пациентов для детализации анатомии краев дефекта. С целью изучения диастолической функции ЛЖ оценивали эхокардиографические данные, которые включали: ранние (Е) и поздние (А) скорости митрального притока ЛЖ, соотношение этих показателей (Е/А), параметры движения фиброзного кольца митрального клапана в тканевом доплеровском изображении (англ. tissue Doppler imaging, TDI), а также стандартные эхокардиографические измерения, такие как размер и объем левого предсердия (ЛП) и ЛЖ, в том числе индексированные показатели. Фракция выброса ЛЖ была рассчитана с использованием формулы Тейхгольца. Доплерографический показатель митрального притока оценивали посредством измерения Е (пиковая скорость раннего притока) и А (пиковая скорость позднего диастолического притока), отношения Е к А и времени замедления (англ. deceleration time, DT) Е. Скорости движения миокарда были получены с помощью TDI (боковая e' – ранняя диастолическая скорость движения латеральной части митрального фиброзного кольца). Давление наполнения ЛЖ оценивали на основании расчета отношения трансмитрального раннего наполнения к ранней диастолической скорости митрального кольца (Е/е') [7, 8]. Соотношение системного и легочного кровотоков Qp/Qs вычислялось по стандартной методике.

Для оценки динамики показателей диастолической функции ЛЖ в раннем послеоперационном периоде между группами использовалось значение ΔX , где X было исследуемой величиной, а ΔX – разницей между контрольной исследуемой величиной (X_k) и исследуемой величиной, полученной в начале исследования ($X_{исх}$). Показатель ΔX высчитывали по следующей формуле: $\Delta X = X_k - X_{исх}$.



Исходя из поставленной цели, нами были определены следующие критерии включения:

- наличие вторичного ДМПП с $Qp/Qs > 1,5$;
- возраст старше 18 лет;
- проведение эхокардиографического исследования.

Критериями исключения служили:

- ишемическая болезнь сердца;
- фибрилляция предсердий;
- наличие легочной гипертензии более 1-й степени;
- сопутствующие умеренные и выраженные пороки сердца;
- длительная артериальная гипертензия в анамнезе.

Мы также исключили одного пациента, у которого произошла миграция окклюдера в правые отделы сердца (была выполнена экстренная кардиохирургическая операция в условиях искусственного кровообращения – удаление дислоцированного окклюдера из ствола легочной артерии с пластикой ДМПП синтетической заплатой), 11 пациентов с мерцательной аритмией, 6 – с ишемической болезнью сердца (у двух из них имелась постоянная форма мерцательной аритмии), 3 – с трикуспидальной недостаточностью 2–3-й степени. Из оставшихся 86 пациентов мы исключили 17, которым не проводилась тканевая доплеровская визуализация. Таким образом, в настоящее исследование было включено 69 пациентов (возраст – от 18 до 74 лет, средний возраст $44,2 \pm 14,5$ года), из них 57 (82,6%) женщин.

В нашем исследовании пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от возраста:

- 1-я группа – 39 (56,5%) пациентов в возрасте 18–49 лет;
- 2-я группа – 30 (43,5%) пациентов старшего возраста (50–74 года).

Средний возраст в 1-й группе составил $35,4 \pm 9,4$ года, тогда как во 2-й – $60,1 \pm 6,1$ года. Клинические проявления порока были отмечены у 30 (76,9%) пациентов 1-й группы и у 26 (86,6%) – 2-й ($p=0,365$). Средний размер дефекта составил $18,7 \pm 6,3$ мм в 1-й группе, $21,3 \pm 5,5$ мм во 2-й ($p=0,076$). Во всех случаях по данным эхокардиографии отмечались признаки объемной перегрузки правых отделов сердца.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 30-20 от 21.10.2020, и соответствует принципам Хельсинкской декларации 2013 г.

Азаров Алексей

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

Курносоев Сергей Алексеевич

– врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, науч. сотр. отделения ангиографии²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6820-1536>. E-mail: sergey.kurnosov.88@mail.ru

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

Статистический анализ

Обработка полученных данных проводилась одним исследователем с использованием программы Statistica (версия 10.0, StatSoft Inc., США).

Для количественных показателей были рассчитаны среднее значение (M), среднеквадратическое отклонение (SD), 95% доверительный интервал, медиана (Me), интерквартильный размах ($Q_{25\%}$ – $Q_{75\%}$). Для качественных и порядковых показателей были рассчитаны частоты (%).

Все полученные количественные параметры были проверены на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для нахождения различий между группами пациентов использовали: для нормально распределенных числовых показателей – t-критерий Стьюдента, для двух независимых выборок – непараметрический метод, для несвязанных совокупностей – U-критерий Манна – Уитни.

Для определения различий в числовых показателях, изменявшихся в ходе лечения, применяли парный критерий Стьюдента для двух зависимых выборок или непараметрический парный метод – T-критерий Вилкоксона.

Для сравнения дихотомических показателей между независимыми выборками и установления достоверных различий между ними использовали критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса на непрерывность, а также точный критерий Фишера для небольших выборок. При невозможности применения критерия хи-квадрат использовался Z-критерий, для 0 и 100% – с поправкой для конечных точек. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

В изученных группах больных исходные объемные показатели левых отделов сердца по данным трансторакальной эхокардиографии статистически не различались. Исходный индексированный объем ЛП был несколько больше во второй группе, чем в первой ($27,6 \pm 9,8$ мл/м² и $25,4 \pm 7,1$ мл/м² соответственно; $p=0,311$). Индексированный объем ЛЖ составил в первой группе $42,4 \pm 8,6$ мл/м², во второй – $41,8 \pm 7,9$ мл/м² ($p=0,768$). Однако при сравнительном анализе больных моложе 30 лет с пациентами второй группы выявили, что исходный индексированный объем ЛЖ у пациентов старшего возраста был значительно ниже ($41,8 \pm 7,9$ мл/м² против $49,4 \pm 6,7$ мл/м² соответственно; $p=0,024$). Доплеровские параметры, отражающие диастолическую функцию ЛЖ в первой группе в среднем, соответствовали

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

**Таблица 1.** Исходные стандартные эхокардиографические параметры и показатели диастолической функции в группах

Показатель	Группа < 50 лет (n = 39)	Группа ≥ 50 лет (n = 30)	Значение <i>p</i>
Qp/Qs	2,74 ± 0,22	2,96 ± 0,23	< 0,001
Объем ЛП, мл (норма 18–58 мл (м), 22–52 мл (ж))	44,2 ± 11,5	48,8 ± 16,4	0,202
Индекс объема ЛП, мл/м ² (норма 16–34 мл/м ²)	25,4 ± 7,1	27,6 ± 9,8	0,311
КДР ЛЖ, мм (норма < 58,4 (м), < 52,2 (ж))	42,2 ± 4,5	40,7 ± 3,5	0,376
КДО ЛЖ, мл (норма 62–120 мл (м), 58–103 мл (ж))	74,2 ± 12,4	73,2 ± 10,9	0,727
Индекс КДО ЛЖ, мл/м ² (норма < 76 мл/м ² (м), < 57 мл/м ² (ж))	42,4 ± 8,6	41,8 ± 7,9	0,768
ФВ ЛЖ, % (норма 55–70%)	65,1 ± 8,6	67,6 ± 8,1	0,227
E, см/с (норма < 50 см/с)	80,2 ± 18,4	73,5 ± 22,5	0,196
A, см/с (норма 45–70 см/с)	51,7 ± 11,4	49,5 ± 24,3	0,653
Трансмитральное E/A (норма 1,0–1,5)	1,52 ± 3,4	1,44 ± 5,4	0,944
DT трансмитрального E, м/с (норма 160–220 м/с)	213,5 ± 66,8	195,6 ± 47,3	0,204
TDI e' боковой, см/с (норма > 10 см/с)	11,9 ± 2,5	9,3 ± 3,6	0,001
E/e' среднее (норма < 8)	7,6 ± 3,6	9,2 ± 5,7	0,190

A – пиковая скорость позднего притока, DT E – время замедления, E – пиковая скорость раннего притока, E/e' – отношение трансмитрального раннего наполнения к ранней диастолической скорости митрального кольца, Qp/Qs – отношение объемного кровотока малого круга кровообращения к большому, TDI e' боковой – ранняя диастолическая скорость движения латеральной части митрального фиброзного кольца, ж – женщины, КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка, КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, ЛП – левое предсердие, м – мужчины, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

нормальным значениям (e' боковое > 10 см/с, а E/e' < 8), в то время как во второй группе эти параметры исходно отличались от нормальных: e' боковое 9,3 ± 3,6 см/с, E/e' 9,2 ± 5,7 (6,5–11,7) (табл. 1).

Непосредственные (госпитальные) результаты эндоваскулярного закрытия дефекта межпредсердной перегородки

Технический успех эндоваскулярного закрытия дефекта составил 100%. Всем 69 пациентам с ДМПП было успешно имплантировано 69 окклюдеров. У подавляющего числа пациентов – 53 (76,8%) – для закрытия межпредсердного дефекта использовался окклюдер системы Figulla Flex II (Occlutech), у 9 (13%) – системы Sear Care (Lifetech Scientific), у остальных 7 (10,2%) – окклюдер системы Amplatzer (AGA Medical). Средний размер окклюдера составил 24,8 ± 6,95 (от 12 до 40) мм, среднее время вмешательства – 42,5 ± 26,2 мин, среднее время рентгеноскопии – 14,6 ± 9,3 мин. Непосредственно после имплантации окклюдера полное закрытие ДМПП отмечалось в 65 (94,2%) наблюдений. Резидуальный сброс (< 3 мм) наблюдали у 4 (5,8%) пациентов. В подавляющем большинстве наблюдений (67 пациентов, 97,1%) в изученных группах больных госпитальный период

протекал гладко. В двух случаях во 2-й группе в ближайшем послеоперационном периоде отмечались явления острой левожелудочковой недостаточности в виде интерстициального отека легких, купированные медикаментозно в условиях реанимационного отделения. У 2 (5,1%) пациентов 1-й группы и у 4 (13,3%) пациентов 2-й группы значительно увеличилась частота сердечных сокращений сразу после закрытия ДМПП с эпизодами наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии. Все пациенты были выписаны из центра интервенционной кардиоангиологии в удовлетворительном состоянии в среднем на 3,5 ± 1,4 дня после эндоваскулярного вмешательства.

Динамика показателей диастолической функции в группах на 2–3-е сутки после транскатетерного закрытия дефекта межпредсердной перегородки (по данным эхокардиографии)

При оценке эхокардиографических показателей диастолической функции пролеченных пациентов в раннем послеоперационном периоде как в группах, так и между группами были выявлены статистически значимые различия (табл. 2, 3).

Полученные нами эхокардиографические данные убедительно показали, что транскатетерное



Таблица 2. Сравнение эхокардиографических показателей диастолической функции в группах до и сразу после закрытия дефекта межпредсердной перегородки

Показатель	Группа < 50 лет (n = 39)			Группа ≥ 50 лет (n = 30)		
	исходно	после закрытия	значение <i>p</i>	исходно	после закрытия	значение <i>p</i>
Е, см/с	80,2 ± 18,4	73,7 ± 21,6	0,162	73,5 ± 22,5	77,1 ± 23,8	0,522
А, см/с	51,7 ± 11,4	63,4 ± 12,8	< 0,001	49,5 ± 24,3	70,3 ± 15,1	< 0,001
Трансмитральное Е/А	1,52 ± 3,4	1,19 ± 3,8	0,291	1,44 ± 5,4	1,12 ± 4,4	0,805
DT трансмитрального Е, м/с	213,5 ± 66,8	200,5 ± 48,5	0,332	195,6 ± 47,3	176,7 ± 28,6	0,070
TDI е' боковой, см/с	11,9 ± 2,5	9,1 ± 2,2	< 0,001	9,3 ± 3,6	7,9 ± 1,6	0,061
Е/е' среднее	7,6 ± 3,6	9,9 ± 4,1	0,012	9,2 ± 5,7	13,1 ± 4,3	0,005

А – пиковая скорость позднего притока, DT Е – время замедления, Е – пиковая скорость раннего притока, Е/е' – отношение трансмитрального раннего наполнения к ранней диастолической скорости митрального кольца, TDI е' боковой – ранняя диастолическая скорость движения латеральной части митрального фиброзного кольца

закрытие ДМПП приводит к усугублению нарушенной диастолической функции ЛЖ, указывающему на повышение давления наполнения ЛЖ. Вышеизложенное основано на динамике таких показателей, как среднее соотношение Е/е' (давление наполнения ЛЖ), которое значительно увеличилось – с $7,6 \pm 3,6$ до $9,9 \pm 4,1$ ($p = 0,012$) в первой группе, с $9,2 \pm 5,7$ до $13,1 \pm 4,3$ ($p = 0,005$) во второй. При этом повышение Е/е' в ближайшем периоде после окклюзии ДМПП было наиболее выражено во 2-й группе больных ($9,9 \pm 4,1$ против $13,1 \pm 4,3$; $p = 0,002$). Показатель TDI е' боковой, отражающий релаксирующую способность миокарда ЛЖ, снизился в обеих группах: в первой группе с $11,9 \pm 2,5$ до $9,1 \pm 2,2$ ($p < 0,001$), во второй, где он исходно не был высоким, – с $9,3 \pm 3,6$ до $7,9 \pm 1,6$ ($p = 0,061$). Доплеровские показатели трансмитрального кровотока также отразили изменение диастолической функции ЛЖ в обеих группах за счет значительного увеличения пиковой скорости позднего притока А (систола предсердия) и соответствующего снижения соотношения Е/А.

Таким образом, по данным ультразвукового исследования между группами получена статистически значимая разница по пиковой скорости позднего притока ΔА ($11,7$ см/с в первой группе против $20,8$ см/с во второй; $p < 0,023$), показателю, отражающему раннюю диастолическую скорость движения латеральной части митрального фиброзного кольца ΔTDI е' боковой ($-2,8$ в первой группе и $-1,4$ во второй; $p = 0,014$), и по давлению наполнения ЛЖ ΔЕ/е' ($2,3$ и $3,9$ соответственно; $p < 0,002$) (рис. 1).

Следует отметить, что у 2 пациентов второй группы, у которых сразу после закрытия

дефекта были выявлены признаки развивающейся левожелудочковой недостаточности, при ЭхоКГ зафиксированы самые низкие показатели ранней диастолической скорости движения митрального кольца по TDI (е' боковой): $7,8$ и $8,0$ см/сек до закрытия и $6,4$ и $7,0$ см/сек после закрытия (при нормальном среднем значении е' бокового > 10 см/с), а также самые высокие значения (Е/е') до закрытия: $13,4$ и $13,1$ соответственно (в норме среднее значение $Е/е' < 8$, при тяжелой дисфункции 3-й степени $Е/е' > 13$). Данные результаты подтверждают существующую гипотезу о влиянии тяжести диастолической дисфункции ЛЖ на риск развития сердечной недостаточности после эндоваскулярного закрытия ДМПП.

Динамика эхокардиографических показателей в группах в отдаленном периоде после транскатетерного закрытия дефекта межпредсердной перегородки по сравнению с исходными данными

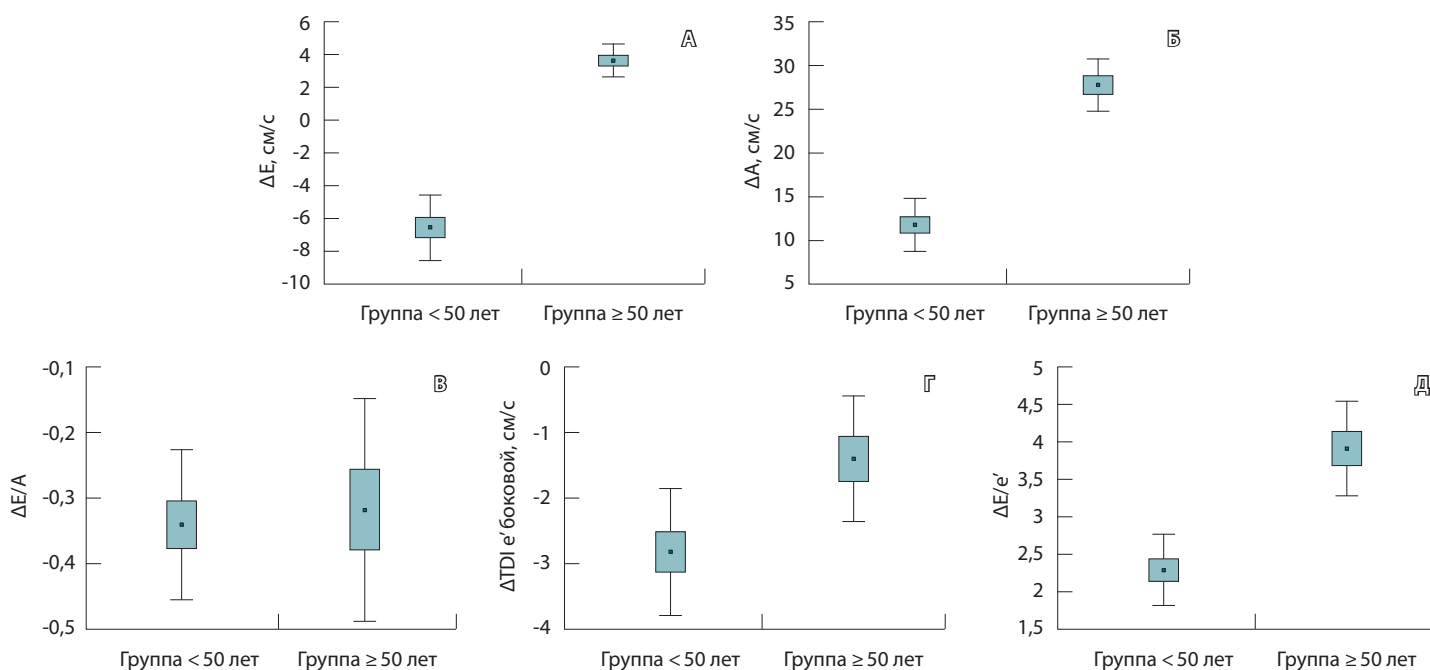
Указанная динамика эхокардиографических показателей приведена в табл. 4.

Параметры диастолической функции в отдаленном периоде имели следующую тенденцию: показатель давления наполнения ЛЖ Е/е' снизился в обеих группах по сравнению с ранним послеоперационным периодом и приблизился к исходному до операции (первая группа: $7,6 \pm 3,6 \rightarrow 9,9 \pm 4,1 \rightarrow 8,7 \pm 4,8$; вторая группа: $9,2 \pm 5,7 \rightarrow 13,1 \pm 4,3 \rightarrow 10,8 \pm 5,6$). Показатель TDI е' тоже стал близок к исходным значениям, увеличившись с $9,1 \pm 2,2$ сразу после операции до $11,6 \pm 1,9$ через 12 месяцев после операции в первой группе и с $7,9 \pm 1,6$ до $8,9 \pm 2,8$ во второй группе соответственно (рис. 2).

**Таблица 3.** Сравнение эхокардиографических показателей диастолической функции между группами сразу после транскатетерного закрытия дефекта межпредсердной перегородки

Показатель	Группа < 50 лет (n = 39)	Группа ≥ 50 лет (n = 30)	Значение <i>p</i>
Е, см/с	73,7 ± 21,6	77,1 ± 23,8	0,307
А, см/с	63,4 ± 12,8	70,3 ± 15,1	0,023
Трансмитральное Е/А	1,19 ± 3,8	1,12 ± 4,4	0,212
DT трансмитрального Е, м/с	200,5 ± 48,5	176,7 ± 28,6	0,007
TDI е' боковой, см/с	9,1 ± 2,2	7,9 ± 1,6	0,014
Е/е' среднее	9,9 ± 4,1	13,1 ± 4,3	0,002

А – пиковая скорость позднего притока, DT Е – время замедления, Е – пиковая скорость раннего притока, Е/е' – отношение трансмитрального раннего наполнения к ранней диастолической скорости митрального кольца, TDI е' боковой – ранняя диастолическая скорость движения латеральной части митрального фиброзного кольца

**Рис. 1.** Динамика показателей, отражающих диастолическую функцию ЛЖ в изученных группах больных (госпитальный период): **А** – ΔЕ, см/с, *p* = 0,307; **Б** – ΔА, см/с, *p* < 0,023; **В** – ΔЕ/А, *p* = 0,212; **Г** – ΔTDI е' боковой, см/с, *p* = 0,014; **Д** – ΔЕ/е', *p* < 0,002

Доплеровские показатели трансмитрального кровотока во всех группах через год после оперативного лечения имели тенденцию к изменению в направлении исходных значений до операции.

Индекс объема ЛП значительно не изменился в обеих группах в отдаленном периоде по сравнению с исходными значениями. При этом индексированный конечно-диастолический объем (КДО) и конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ статистически значимо увеличились через год после закрытия ДМПП. Отметим, что показатели систолической функции ЛЖ в отдаленном

периоде в обеих группах сохранялись на прежнем уровне.

Обсуждение

Диастолическая дисфункция ЛЖ представляет собой самостоятельный этиологический фактор развития сердечной недостаточности. Одной из причин ее возникновения служит объемная перегрузка. Следовательно, разумно предположить, что изучение диастолической состоятельности ЛЖ перед закрытием ДМПП с учетом выраженного исходного лево-правого

**Таблица 4.** Сравнение эхокардиографических данных в группах до и после закрытия дефекта межпредсердной перегородки (отдаленный период наблюдения)

Показатель	Группа < 50 лет (n = 39)			Группа ≥ 50 лет (n = 30)			Значение p^*
	исходно	через 12 месяцев	значение p	исходно	через 12 месяцев	значение p	
Объем ЛП, мл	44,2 ± 11,5	47,6 ± 14,5	0,246	48,8 ± 16,4	51,7 ± 15,3	0,489	0,260
Индекс объема ЛП, мл/м ²	25,4 ± 7,1	26,2 ± 7,3	0,630	27,6 ± 9,8	29,0 ± 8,5	0,563	0,108
КДР ЛЖ, мм	41,4 ± 4,5	45,2 ± 5,4	0,001	40,7 ± 3,5	44,2 ± 4,9	0,003	0,413
КДО ЛЖ, мл	74,2 ± 12,4	95,1 ± 18,5	< 0,001	73,2 ± 10,9	88,1 ± 16,4	< 0,001	0,048
Индекс КДО ЛЖ, мл/м ²	42,4 ± 8,6	54,3 ± 11,8	< 0,001	41,8 ± 7,9	50,3 ± 7,8	0,019	0,263
ФВ ЛЖ, %	65,1 ± 8,6	69,6 ± 7,1	0,015	67,6 ± 8,1	69,7 ± 7,0	0,295	0,954
E, см/с	80,2 ± 18,4	76,5 ± 19,8	0,398	73,5 ± 22,5	75,2 ± 21,6	0,762	0,796
A, см/с	51,7 ± 11,4	54,6 ± 12,8	0,301	49,5 ± 24,3	59,8 ± 15,1	0,057	0,127
Трансмитральное E/A	1,52 ± 3,4	1,40 ± 4,2	0,885	1,44 ± 5,4	1,26 ± 4,8	0,890	0,225
DT трансмитрального E, м/с	213,5 ± 66,8	207,3 ± 45,1	0,636	195,6 ± 42,3	188,7 ± 40,5	0,551	0,081
TDI e' боковой, см/с	11,9 ± 2,5	11,6 ± 1,9	0,558	9,3 ± 3,6	8,9 ± 2,8	0,603	0,0014
E/e' среднее	7,6 ± 3,6	8,7 ± 4,8	0,262	9,2 ± 5,7	10,8 ± 5,6	0,285	0,0985

A – пиковая скорость позднего притока, DT E – время замедления, E – пиковая скорость раннего притока, E/e' – отношение трансмитрального раннего наполнения к ранней диастолической скорости митрального кольца, Qp/Qs – отношение объемного кровотока малого круга кровообращения к большому, TDI e' боковой – ранняя диастолическая скорость движения латеральной части митрального фиброзного кольца, КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка, КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, ЛП – левое предсердие, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

* Сравнение между группами < 50 лет и ≥ 50 лет в точке «через 12 месяцев»

сброса крови и того факта, что после эндоваскулярного устранения порока мгновенно и значительно увеличивается объемная нагрузка на ЛЖ, вполне оправдано и даже необходимо. Очевидно, что информация о возможности возникновения столь опасного осложнения будет способствовать своевременному проведению профилактических и лечебных мероприятий и, следовательно, улучшит как ближайшие, так и отдаленные результаты.

По результатам нашего исследования объемные показатели ЛП и функция ЛЖ показали значительное ремоделирование после транскатетерного закрытия ДМПП. Закрытие ДМПП в исследуемом периоде привело к статистически значимому увеличению индекса КДО и КДР ЛЖ в обеих группах. Таким образом, нормализация преднагрузки ЛЖ привела к увеличению до нормы его объемных показателей. При этом отсутствовала динамика фракции выброса ЛЖ по сравнению с дооперационными показателями, что вполне объяснимо.

По данным ранее проведенных исследований, было показано значительное увеличение давления заполнения ЛЖ после закрытия ДМПП,

оцениваемое как отношение E/e' [9, 10]. В нашем исследовании также отмечено увеличение E/e' у всех пациентов в обеих группах непосредственно после закрытия ДМПП, что указывало на снижение диастолической функции с аномальной релаксацией. При этом у пациентов второй группы по сравнению с первой закрытие ДМПП привело к более значимому ухудшению релаксации, увеличению жесткости ЛЖ и, как следствие, дополнительному повышению давления заполнения ЛЖ. Следует отметить, что послеоперационный средний показатель E/e' во 2-й группе был более 13, что считается прогностически неблагоприятным значением в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии (American Society of Echocardiography, ASE) и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации (European Association of Cardiovascular Imaging, EACVI) от 2016 г. [8]. На наш взгляд, именно по этой причине у двух пациентов из второй группы развились явления острой левожелудочковой недостаточности, к счастью, быстро разрешившиеся на фоне медикаментозной терапии.

Таким образом, результаты нашего исследования обоснованно указывают на то, что пожилой возраст

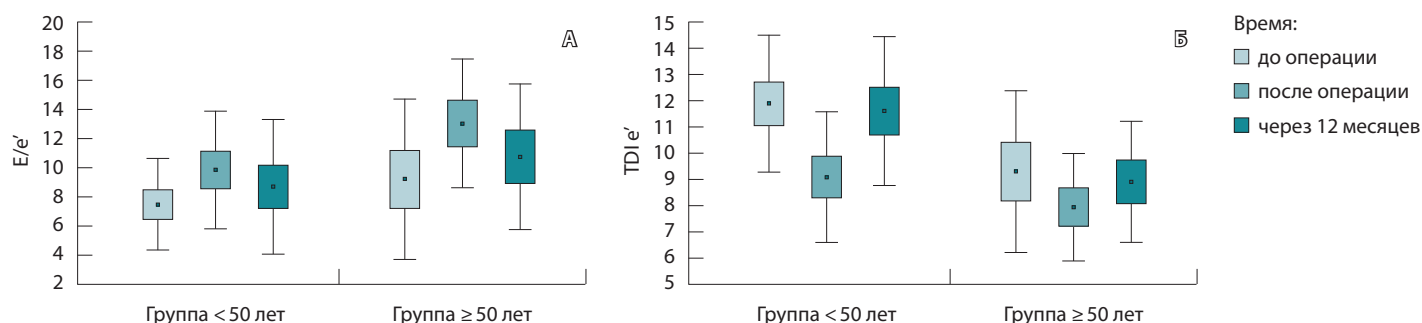


Рис. 2. Основные показатели диастолической функции в группах после транскатетерного закрытия дефекта межпредсердной перегородки: **А** – динамика давления наполнения левого желудочка (E/e'); **Б** – динамика $TDI\ e'$ в группах

тесно связан с устойчивым увеличением давления наполнения ЛЖ после закрытия ДМПП, что клинически проявляется диастолической дисфункцией ЛЖ разной степени выраженности, вплоть до развития симптомов сердечной недостаточности. Снижение показателя $TDI\ e'$ бокового, отражающего релаксирующую способность миокарда ЛЖ в ранний послеоперационный период, было характерно для обеих групп, однако значение e' возвращалось к исходному уровню через 12 месяцев после транскатетерного закрытия. Следует отметить, что полученные результаты согласуются с рядом проведенных ранее исследований [11–14]. При этом нами отмечено, что исходно низкое значение $e' < 8,0$ см/сек до операции ассоциировалось с очень высоким риском развития сердечной недостаточности. В результате можно предположить, что при наличии вышеизложенных показателей целесообразно и тактически правильно применение баллон-окклюзионного теста. Это позволит, с одной стороны, скорректировать тактику закрытия ДМПП, с другой – прогнозировать возможные осложнения, проводить соответствующие профилактические и при необходимости лечебные мероприятия.

Ограничения исследования

Основным ограничением настоящего исследования было то, что число пациентов с измерением

параметров диастолической функции в режиме тканевого доплера до и после эндоваскулярного закрытия ДМПП было относительно небольшим. По этой причине выводы следует рассматривать как предварительные. К тому же это было ретроспективное исследование, проведенное в одном учреждении, что может уменьшить суммирование результатов для других условий. Тем не менее настоящее исследование предоставляет некоторые данные о динамике диастолической функции ЛЖ у взрослых больных после транскатетерного закрытия ДМПП для оценки риска развития острой сердечной недостаточности.

Заключение

Объемные показатели ЛП и функция ЛЖ продемонстрировали ожидаемое положительное ремоделирование после транскатетерного закрытия ДМПП. В результате проведенного исследования были выявлены потенциальные эхокардиографические факторы риска развития острой сердечной недостаточности непосредственно после закрытия ДМПП, такие как исходно низкие показатели ранней диастолической скорости движения митрального кольца ($TDI\ e'$ боковой) менее 8,0 см/сек и высокие показатели давления наполнения ЛЖ (E/e') более 13 у пациентов с ДМПП. ☺

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

И.А. Ковальчук – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста;

И.Р. Рафаели – написание и редактирование текста; В.А. Крюков – сбор и обработка материала, анализ полученных данных; А.Н. Рогатова – сбор и обработка материала, анализ полученных данных; А.В. Азаров – сбор и обработка материала, написание текста; С.А. Курносов – анализ полученных данных, редактирование текста; Д.Г. Иоселиани – 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.



Список литературы / References

1. Geva T, Martins JD, Wald RM. Atrial septal defects. *Lancet*. 2014;383(9932):1921–1932. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62145-5.
2. Kuijpers JM, Mulder BJ, Bouma BJ. Secundum atrial septal defect in adults: a practical review and recent developments. *Neth Heart J*. 2015;23(4):205–211. doi: 10.1007/s12471-015-0663-z.
3. Masutani S, Senzaki H. Left ventricular function in adult patients with atrial septal defect: implication for development of heart failure after transcatheter closure. *J Card Fail*. 2011;17(11):957–963. doi: 10.1016/j.cardfail.2011.07.003.
4. Ковальчук ИА, Рафаели ИР, Азаров АВ, Семитко СП, Иоселиани ДГ. Особенности эндоваскулярного закрытия вторичного дефекта межпредсердной перегородки у больных старшего возраста. *Consilium Medicum*. 2020;22(10):64–68. doi: 10.26442/20751753.2020.10.200250. [Kovalchuk IA, Rafaeli IR, Azarov AV, Semitko SP, Ioseliani DG. [Features of endovascular closure of secondary atrial septal defect in older patients]. *Consilium Medicum*. 2020;22(10):64–68. Russian. doi: 10.26442/20751753.2020.10.200250.]
5. Иоселиани ДГ, Ковальчук ИА, Рафаели ТР, Рогатова АН, Степанов АВ, Захарова ОВ, Пекарская МВ. Одномоментные чрескожные вмешательства на коронарных артериях в сочетании с эндоваскулярным закрытием дефекта межпредсердной перегородки у взрослых. *Кардиология*. 2019;59(2):56–60. doi: 10.18087/cardio.2019.2.10222. [Ioseliani DG, Kovalchuk IA, Rafaeli TR, Rogatova AN, Stepanov AV, Zakharova OV, Pekarskaya MV. [Simultaneous Percutaneous Coronary Intervention and Endovascular Closure of Atrial Septal Defect in Adults]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 2019;59(2):56–60. Russian. doi: 10.18087/cardio.2019.2.10222.]
6. Ewert P, Berger F, Nagdyman N, Kretschmar O, Dittrich S, Abdul-Khaliq H, Lange P. Masked left ventricular restriction in elderly patients with atrial septal defects: a contraindication for closure? *Catheter Cardiovasc Interv*. 2001;52(2):177–180. doi: 10.1002/1522-726X(200102)52:2<177::aid-cccd1043>3.0.co;2-g.
7. Шахнович ПГ, Захарова АИ, Черкашин ДВ, Свистов АС, Шуленин КС, Ткаченко КН, Аланичев АЕ, Макиев РГ, Кутелев ГГ, Ефимов СВ. Диастолическая дисфункция миокарда: эхокардиографический феномен

Left ventricular diastolic function in adult patients with an atrial septal defect and its age-dependent changes over time after transcatheter closure of the defect

I.A. Kovalchuk^{1,2} • I.R. Rafaeli¹ • V.A. Kryukov² • A.N. Rogatova¹ • A.V. Azarov^{1,2} • S.A. Kurnosov² • D.G. Ioseliani¹

Background: There are no echocardiographic (echoCG) criteria to predict whether adult patients with an atrial septal defect (ASD) will develop post-procedural left ventricular (LV) failure after the defect closure.

Aim: To evaluate the LV diastolic function before and after the intervention in ASD patients depending on their age and, based on this, to identify potential echoCG risk factors for the development of acute heart failure immediately after the ASD closure.

Materials and methods: This retrospective study included 69 patients with the mean age of 44.2±14.5 years and 57 (82.6%) being women. The patients were divided into 2 age groups: group 1 included 39 (56.5%) patients aged 18 to 49 years (mean±SD, 35.4±9.4 years) and group 2, 30 (43.5%) patients aged 50 to 74 years (mean±SD, 60.1±6.1 years). The characteristics of the ASD, heart chambers and LV diastolic function were assessed with transthoracic and transesophageal echoCG. The indexed indicators of the left atrial (LA) and LV volumes were measured before the intervention and in the postoperative period and

compared. LV diastolic function was assessed by the e' lateral (determined by tissue Doppler imaging, TDI) and E/e' ratio (reference values > 10 cm/s and < 8, respectively).

Results: The indexed LA volume at baseline in the second group was slightly higher than in the first one (27.6±9.8 ml/m² and 25.4±7.1 ml/m²; p=0.311), whereas there was no between-group difference in the baseline indexed LV volume parameters (41.8±7.9 ml/m² and 42.4±8.6 ml/m², respectively; p=0.768). Immediately after the closure of the ASD, LV diastolic function deteriorated. In the patients below 50 years of age, this difference was non-significant, despite significant changes in the E/e' values (from 7.6±3.6 to 9.9±4.1; p=0.012). In the second age group, this parameter increased significantly (from 9.2±5.7 to 13.1±4.3, respectively; p=0.005). The TDI index (e' lateral) decreased in both groups: in the group 1, from 11.9±2.5 to 9.1±2.2 (p<0.001) and in the group 2, from 9.3±3.6 to 7.9±1.6 (p=0.061). Two patients of the elderly group, in whom signs of LV failure were identified immediately after the defect closure, by echoCG showed the lowest TDI values

(e' lateral) (7.8 and 8.0 cm/sec before closure and 6.4 and 7.0 cm/sec thereafter), as well as the highest values E/e' before closure (13.4 and 13.1, respectively). In the long-term (12.5±6.5 months on average), the E/e' index decreased in both age groups, compared to that in the early postoperative period, approaching the preoperative parameters (group < 50 years of age: 7.6±3.6→9.9±4.1→8.7±4.8, group ≥ 50 years of age, 9.2±5.7→13.1±4.3→10.8±5.6). The TDI e' indicators also shifted close to their initial values, increasing from 9.1±2.2 to 11.6±1.9 in the group < 50 years of age and from 7.9±1.6 to 8.9±2.8 in the group ≥ 50 years of age. In the long-term, the LA volume index in both groups was unchanged, compared to its baseline values. The indexed LV end diastolic volume and end diastolic diameter increased significantly at one year after the ASD closure in both groups; however, they did not fall outside the reference ranges, and the LV systolic function indicators remained at the same level.

Conclusion: LA volumes and LV function demonstrated the expected positive remodeling after the transcatheter ASD closure. Potential echoCG risk



или вид сердечной недостаточности? Вестник Российской военно-медицинской академии. 2015;3(51):54–57. [Shakhnovich PG, Zakharova AI, Cherkashin DV, Svistov AS, Shalenin KS, Tkachenko KN, Alanichev AE, Makiev RG, Kutelev GG, Efimov SV. [Diastolic myocardium dysfunction: echocardiographic phenomenon or type of heart failure?]. Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2015;3(51):54–57. Russian.]

8. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Popescu BA, Waggoner AD. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am*

Soc Echocardiogr. 2016;29(4):277–314. doi: 10.1016/j.Echo.2016.01.011.

9. Shin C, Kim J, Kim J-Y, Min P-K, Yoon YW, Lee BK, Hong B-K, Rim S-J, Kwon HM, Choi E-Y. Determinants of serial left ventricular diastolic functional change after device closure of atrial septal defect. *J Am Col Cardiol.* 2020;75(11 Suppl 1): 1692. doi: 10.1016/s0735-1097(20)32319-6.

10. Eun LY, Park HK, Choi JY. Comparison of the Change in Diastolic Dysfunction after Transcatheter Atrial Septal Defect Closure between Asymptomatic Younger and Older Age Groups. *J Clin Med.* 2020;9(11):3637. doi: 10.3390/jcm9113637.

11. Lange A, Coleman DM, Palka P, Burstow DJ, Wilkinson JL, Godman MJ. Effect of catheter device closure of atrial septal defect on diastolic mitral annular motion. *Am J Cardiol.* 2003;91(1):104–108. doi: 10.1016/s0002-9149(02)03013-8.

12. Pauliks LB, Chan KC, Chang D, Kirby SK, Logan L, DeGroff CG, Boucek MM, Valdes-Cruz LM. Regional myocardial velocities and isovolumic contraction acceleration before and after device closure of atrial septal defects: a color tissue Doppler study. *Am Heart J.* 2005;150(2):294–301. doi: 10.1016/j.ahj.2004.09.052.

13. Masutani S, Taketazu M, Ishido H, Iwamoto Y, Yoshida S, Matsunaga T, Kobayashi T, Senzaki H. Effects of age on hemodynamic changes after transcatheter closure of atrial septal defect: importance of ventricular diastolic function. *Heart Vessels.* 2012;27(1):71–78. doi: 10.1007/s00380-011-0122-8.

14. Yamano M, Yamano T, Nakamura T, Zen K, Shiraishi H, Shirayama T, Matoba S. Predictors of Increased Left Ventricular Filling Pressure After Transcatheter Atrial Septal Defect Closure. *Circ Rep.* 2020;2(2):113–120. doi: 10.1253/circrep.CR-19-0128.

factors for the development of acute heart failure immediately after the ASD closure were identified. These were low baseline rates of early diastolic velocity of the mitral ring (TDI e' lateral) of less than 8.0 cm/sec and high LV filling pressure (E/e') of more than 13 in the patients with ASD.

Key words: atrial septal defect, transcatheter closure, echocardiography, left ventricular diastolic function, left ventricular filling pressure (E/e'), Qp/Qs (ratio of pulmonary to systemic blood flow), occluder

For citation: Kovalchuk IA, Rafaeli IR, Kryukov VA, Rogatova AN, Azarov AV, Kurnosov SA, Ioseliani DG. Left ventricular diastolic function in adult patients with an atrial septal defect and its age-dependent changes over time after transcatheter closure of the defect. *Almanac of Clinical Medicine.* 2023;51(2):67–76. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-008.

Received 11 January 2023; revised 19 April 2023; accepted 26 April 2023; published online 17 May 2023

Il'ya A. Kovalchuk – MD, PhD, Specialist in X-ray Endovascular Diagnostics and Treatment, Scientific and Practical Center for Interventional Cardioangiology¹; Senior Research Fellow, Head of Department of Angiography; Associate Professor, Chair of Cardiovascular Surgery, Postgraduate Training Faculty²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6834-6150>

✉ Ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation. E-mail: kovalchuk_ilya@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

Vladislav A. Kryukov – MD, PhD, Ultrasound Specialist²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5051-6772>. E-mail: vak.cardio-echo@yandex.ru

Anna N. Rogatova – Head of Department of Functional Diagnostics, Ultrasound Specialist, Scientific and Practical Center for Interventional

Cardioangiology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0187-2516>.

E-mail: roganny@mail.ru

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

Sergey A. Kurnosov – Specialist in X-ray Endovascular Diagnostics and Treatment, Research Fellow, Department of Angiography²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6820-1536>. E-mail: sergey.kurnosov.88@mail.ru

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

Conflict of interests

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

Authors' contributions

I.A. Kovalchuk, the study concept and design, data collection and management, analysis of the results, text writing; I.R. Rafaeli, text writing and editing; V.A. Kryukov and A.N. Rogatova, data collection and management, analysis of the results; A.V. Azarov, data collection and management, text writing; S.A. Kurnosov, analysis of the results, text editing; D.G. Ioseliani, 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 issues related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately considered and resolved.

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

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



Оригинальная статья

Сопоставление госпитальной и отдаленной летальности и оценка их предикторов у пациентов, перенесших инфаркт миокарда и нестабильную стенокардию

Щинова А.М.¹ • Потехина А.В.¹ • Долгушева Ю.А.¹ • Ефремова Ю.Е.¹ • Осокина А.К.¹ • Филатова А.Ю.¹ • Сорокин Е.В.¹ • Шестова И.И.² • Проваторов С.И.¹

Щинова Александра Михайловна – мл. науч. сотр. лаборатории совершенствования оказания медицинской помощи больным с ишемической болезнью сердца¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3631-5026>

✉ 121552, г. Москва, ул. Академика Чазова, 15а, Российская Федерация. E-mail: alexsasha_shi@inbox.ru

Потехина Александра Викторовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории совершенствования оказания медицинской помощи больным с ишемической болезнью сердца¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9290-9884>. E-mail: potehina@gmail.com

Долгушева Юлия Александровна – канд. мед. наук, науч. сотр. научно-организационного отдела¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9326-2071>. E-mail: dol.85@mail.ru

Ефремова Юлия Евгеньевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-организационного отдела¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8674-9669>. E-mail: intalia8@yandex.ru

Осокина Анна Константиновна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаборатории совершенствования оказания медицинской помощи больным с ишемической болезнью сердца¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8127-4609>. E-mail: anya-osk@rambler.ru

Филатова Анастасия Юрьевна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаборатории клеточной иммунологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8911-1628>. E-mail: anastasia.m088@yandex.ru

Сорокин Евгений Владимирович – канд. мед. наук, руководитель научно-организационного отдела¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8395-937X>. E-mail: 9966@mail.ru

Шестова Ирина Игоревна – врио главного врача²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2341-8181>. E-mail: irina-shes@mail.ru

Проваторов Сергей Ильич – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. лаборатории совершенствования оказания медицинской помощи больным с ишемической болезнью сердца¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7936-3634>. E-mail: semaver@yandex.ru

Актуальность. Объем повреждения миокарда в значительной степени определяет как госпитальный, так и отсроченный прогноз у пациентов с острым коронарным синдромом. По данным литературы, госпитальная и отсроченная летальность среди пациентов с нестабильной стенокардией (НС) ниже в сравнении с больными, перенесшими инфаркт миокарда (ИМ).

Цель – оценить госпитальный и отдаленный прогнозы и их предикторы у пациентов, проходивших стационарное лечение по поводу острого коронарного синдрома (ИМ и НС) в региональном сосудистом центре с зоной обслуживания 1 млн человек.

Материал и методы. В ретроспективное регистровое исследование включены 1130 пациентов (715 (63,3%) мужчин, 415 (36,7%) женщин), проходивших в 2019 г. лечение по поводу НС и ИМ в региональном сосудистом центре. На основании диагноза, установленного при выписке, пациенты были разделены на 2 группы: перенесших ИМ (n=766) и эпизод НС (n=364). В обеих группах анализировали уровень госпитальной и отсроченной летальности, а также их предикторы. Средняя длительность наблюдения составила $17,8 \pm 3,6$ месяца.

Результаты. Среди больных с верифицированным ИМ госпитальная летальность составила 11,1% (85 пациентов) против 0,27% (1 пациент) в группе больных НС ($p < 0,001$). Независимыми предикторами госпитальной летальности при ИМ были снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (отношение шансов (ОШ) 0,9021, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,8209–0,9914, $p = 0,0324$), хроническая болезнь почек стадия 3а и выше (ОШ 9,3205, 95% ДИ 2,6706–32,5283, $p = 0,0005$) и объем поражения коронарного русла по данным коронароангиографии (ОШ 1,3526, 95% ДИ 1,0667–0,0127, $p = 0,0127$). Отсроченная летальность при ИМ составила 10,4% (72 пациента) и значимо не

отличалась от таковой при НС – 9,9% (36 пациентов), $p = 0,76$. У пациентов, перенесших ИМ, независимыми предикторами отдаленной летальности были возраст (ОШ 1,12, 95% ДИ 1,01–1,22, $p = 0,0052$), хроническая болезнь почек стадия 3а и выше (ОШ 2,3375, 95% ДИ 1,1392–4,7963, $p = 0,0206$), снижение ФВ (ОШ 0,8895, 95% ДИ 0,73–0,99, $p = 0,0364$), фибрилляция предсердий на электрокардиограмме при поступлении (ОШ 3,1462, 95% ДИ 1,3510–7,3268, $p = 0,0079$) и сахарный диабет (ОШ 2,3163, 95% ДИ 1,2552–4,2744, $p = 0,0072$). У больных с НС предикторами неблагоприятного прогноза в отдаленном периоде были снижение ФВ ЛЖ (ОШ 0,9139, 95% ДИ 0,8683–0,9619, $p = 0,0006$) и содержания гемоглобина в крови (ОШ 0,9729, 95% ДИ 0,9544–0,9917, $p = 0,005$).

Заключение. Госпитальная летальность среди пациентов, перенесших НС, ниже, чем при ИМ, при этом отдаленная летальность сопоставима. Это свидетельствует о необходимости активного диспансерного наблюдения пациентов, перенесших НС, вне зависимости от проведенного эндоваскулярного обследования и лечения.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, госпитальная летальность, отдаленная летальность

Для цитирования: Щинова АМ, Потехина АВ, Долгушева ЮА, Ефремова ЮЕ, Осокина АК, Филатова АЮ, Сорокин ЕВ, Шестова ИИ, Проваторов СИ. Сопоставление госпитальной и отдаленной летальности и оценка их предикторов у пациентов, перенесших инфаркт миокарда и нестабильную стенокардию. Альманах клинической медицины. 2023;51(2):77–85. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-013.

Поступила 05.04.2023; доработана 05.06.2023; принята к публикации 07.06.2023; опубликована онлайн 20.06.2023

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России; 121552, г. Москва, ул. Академика Чазова, 15а, Российская Федерация

² ГУЗ «Тульский областной клинический кардиологический диспансер»; 300041, г. Тула, ул. Революции, 4, Российская Федерация

Популяция пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) включает наряду с больными с развившимся инфарктом миокарда (ИМ) больных с нестабильной стенокардией (НС), которые традиционно характеризуются меньшим риском сердечно-сосудистых событий [1]. Доля НС в структуре ОКС варьирует от 10 до 38% [2, 3].

Объем повреждения миокарда в значительной степени определяет госпитальный и отсроченный прогноз у пациентов с ОКС. По данным госпитальных регистров, летальность при ИМ с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) (ИМпST) в первый месяц от начала заболевания составляет 7,8–10,5% [4]. У пациентов с ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ (ОКСбпST) летальность в раннем периоде, согласно результатам большинства исследований, существенно ниже – 2,1–2,6% [5].

Несмотря на снижение госпитальной летальности при ОКС, связанной прежде всего с активным применением ранней реваскуляризации [6], существенной проблемой остается высокая летальность среди этих пациентов в отдаленном периоде. В определенных группах пациентов с развившимся ИМ летальность в течение первого года после события может превышать 25% [7]. Прогноз пациентов, перенесших ОКСбпST, в отдаленном периоде после инфаркта может быть хуже, чем прогноз после острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST на ЭКГ (ОКСпST). Летальность в течение первого года после развития ОКСбпST может превышать 30%, а после ОКСпST обычно составляет 20% [8].

Предикторы неблагоприятных госпитального и отсроченного прогнозов при ОКС оценивались во многих исследованиях. Традиционно к ним относят возраст, осложненное течение ОКС, не проведение эндоваскулярного вмешательства, многососудистое поражение коронарных артерий, снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), хроническую болезнь почек (ХБП), сахарный диабет (СД), инсульт, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) в анамнезе и другие заболевания и состояния [9]. Летальность в отдаленном периоде после перенесенного ОКС остается высокой, в связи с чем актуальным представляется поиск новых предикторов неблагоприятного прогноза.

Цель исследования – оценка госпитального и отдаленного прогнозов и их предикторов у пациентов, проходивших в 2019 г. стационарное лечение по поводу ОКС (ИМ и НС) в региональном сосудистом центре с зоной обслуживания 1 млн человек.

Материал и методы

В ретроспективное регистровое исследование включены 1130 пациентов (715 (63,3%) мужчин, 415 (36,7%) женщин), проходивших в 2019 г. лечение по поводу НС (код Международной классификации болезней I20.0) и ИМ (острый ИМ – коды I21, повторный ИМ – коды I22) в региональном сосудистом центре с населением в зоне обслуживания 1 млн. В исследование не включались пациенты, у которых при выписке из стационара не был подтвержден ОКС, больные с ИМ 2-го типа и пациенты, заведомо недоступные для дальнейшего наблюдения (жители других регионов, иностранные граждане). Каждый пациент при поступлении в стационар подписывал информированное согласие на обработку персональных данных. Проведение исследования одобрено независимым этическим комитетом клинических исследований ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России (протокол № 251 от 25.11.2019).

На основании диагноза, установленного при выписке, пациенты были разделены на две группы: перенесших ИМ (n=766) и эпизод НС (n=364). Диагноз ИМ устанавливался на основании уровня качественного тропонинового теста.

По записям медицинской документации (выписные и посмертные эпикризы) проанализированы основные демографические показатели: пол, возраст, диагноз, сопутствующие заболевания (СД, ХБП стадии 3а (С3а) и выше, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), ХОБЛ и онкологическое заболевание в анамнезе). Проведена оценка клинико-лабораторных данных: общегематологических показателей, уровня общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности, глюкозы и креатинина крови.

Проанализированы результаты инструментальных методов обследования: данные ЭКГ, эхокардиографии, результаты рентгенографии грудной клетки, факт проведения тромболитической терапии на догоспитальном этапе. Оценены особенности проведения эндоваскулярных вмешательств: сроки выполнения коронароангиографии (КАГ) и характер поражения коронарного русла, факт стентирования инфарктсвязанной артерии, полная или неполная реваскуляризация, имплантация стентов с лекарственным покрытием или без него. Для оценки состояния коронарного русла применяли балльную оценку: «0 баллов» означало гемодинамически незначимое поражение (выраженность стенозирования менее 50%), «1 балл» – гемодинамически



значимое поражение (выраженность стенозирования более 50%). Тяжесть поражения коронарного русла оценивали путем суммации вышеуказанных баллов для каждой магистральной коронарной артерии и отдельно для ствола левой коронарной артерии.

В обеих группах анализировали уровень госпитальной летальности. У пациентов, которые умерли в стационаре ($n=86$), оценивали предикторы, ассоциированные с неблагоприятным клиническим прогнозом. У пациентов, выписавшихся из стационара ($n=1044$), изучали отдаленный прогноз на основании региональной базы свидетельств о смерти за 2019–2020 гг. Оценивали также предикторы летального исхода в отдаленном периоде у больных, перенесших ИМ и НС. Средняя длительность наблюдения составила $17,8 \pm 3,6$ месяца.

В работе применялись пакеты статистических программ Statistica 10.0 (StatSoft. Inc.) и MedCalc (MedCalc Software Ltd, версия 20.027). В случае нормального распределения данные в таблицах представляли как среднее $\pm$ стандартное отклонение, в случае несоответствия распределения данных нормальному закону – как медиану (25–75-й процентиля). Качественные признаки

указывали как количество случаев в группе и процентное отношение к общему количеству больных в группе. Для сравнения двух независимых выборок применяли t-критерий Стьюдента при нормальном распределении либо критерий Уилкоксона – Манна – Уитни при распределении данных, отличном от нормального. Для сопоставления групп по качественным признакам (пол, статус курения, наличие сопутствующих заболеваний) использовали критерий χ^2 . Анализ предикторов неблагоприятного прогноза проводили при помощи однофакторного и многофакторного анализа (логистическая регрессия). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Анализ выживаемости пациентов проводили при помощи построения кривых Каплана – Мейера.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Пациенты с ИМ и НС были сопоставимы по возрасту, соотношению количества мужчин и женщин, частоте основных сопутствующих заболеваний – СД, ХБП С3а и выше, ОНМК, ХОБЛ и онкологических заболеваний (табл. 1).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Параметр	ИМ ($n=766$)	НС ($n=364$)	Значение p
Возраст, годы	$65,3 \pm 12,3$	$64,1 \pm 12,8$	0,15
Мужчины, абс. (%)	497 (64,9)	218 (59,9)	0,1
Курение, абс. (%)	304 (39,7)	81 (22,3)	$< 0,001$
ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	$28,5 \pm 4,6$	$29,1 \pm 4,6$	0,045
САД при поступлении, мм рт. ст.	$132,65 \pm 24,4$	$136,2 \pm 19,8$	0,02
ДАД при поступлении, мм рт. ст.	$81,6 \pm 13,3$	$82,6 \pm 9,4$	0,23
ЧСС при поступлении, уд/мин	$76,5 \pm 16,1$	$75,4 \pm 16,6$	0,33
СД 2-го типа, абс. (%)	173 (22,6)	83 (22,8)	0,93
ХБП (СКФ < 60 $\text{мл}/\text{мин}/1,73 \text{ м}^2$), абс. (%)	122 (15,9)	61 (16,8)	0,72
ОНМК, абс. (%)	62 (8,1)	29 (7,97)	0,94
ХОБЛ, абс. (%)	30 (3,9)	17 (4,7)	0,55
Онкологическое заболевание, абс. (%)	16 (2,1)	5 (1,4)	0,4

ДАД – диастолическое артериальное давление, ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, НС – нестабильная стенокардия, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, САД – систолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ЧСС – частота сердечных сокращений. Данные представлены как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение у количественных признаков и как количество наблюдений и процентное соотношение у качественных признаков

**Таблица 2.** Лабораторно-инструментальные характеристики пациентов

Параметр	ИМ (n = 766)	НС (n = 364)	Значение <i>p</i>
Гемоглобин, г/л	138,7 ± 20,8	136,8 ± 21,1	0,14
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	10,95 ± 4,2	8,6 ± 2,74	< 0,001
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л	238,3 ± 75,2	222,6 ± 118,1	0,007
Общий холестерин, ммоль/л	5,9 ± 1,64	5,32 ± 1,6	< 0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,73 ± 1,43	3,15 ± 1,34	< 0,001
Глюкоза, ммоль/л	7,6 ± 12	6,1 ± 3,5	0,02
Креатинин, мкмоль/л	86,1 ± 49,2	86,4 ± 28,2	0,9
ФВ ЛЖ, %	47,85 ± 5,5	55,0 ± 9,6	< 0,001
Зона локального гипокинеза миокарда ЛЖ, абс. (%)	662 (86,4)	103 (28,3)	< 0,001
СДЛА, мм рт. ст.	54,2 ± 10,8	45,9 ± 13,8	< 0,001
Застойные явления по МКК при рентгенографии ОГК, абс. (%)	52 (6,8)	10 (2,75)	0,005

ИМ – инфаркт миокарда, МКК – малый круг кровообращения, НС – нестабильная стенокардия, ОГК – органы грудной клетки, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

Данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение у количественных признаков и как количество наблюдений и процентное соотношение у качественных признаков

Таблица 3. Ангиографические характеристики пациентов

Параметр	ИМ (n = 766)	НС (n = 364)	Значение <i>p</i>
Проведена КАГ, абс. (%)	724 (94,5)	325 (89,3)	0,001
Отсроченная КАГ (более 24 часов от начала болевого синдрома), <i>n</i> от КАГ (%)	129 (17,8)	169 (52)	< 0,001
Стенозирующее поражение коронарных артерий, <i>n</i> от КАГ (%)	669 (92,4)	219 (67,4)	< 0,001
Успешное стентирование целевого сосуда, <i>n</i> от выявленных стенозирующих поражений (%)	666 (99,5)	176 (80,4)	< 0,001
Полная реваскуляризация, абс. (%)	283 (42,3)	73 (33,3)	< 0,001
Лекарственное покрытие стента, <i>n</i> от стентирований (%)	454 (68,2)	114 (64,8)	< 0,001

ИМ – инфаркт миокарда, КАГ – коронароангиография, НС – нестабильная стенокардия

Данные представлены как количество наблюдений и процентное соотношение

Среди пациентов с ИМ на момент поступления в стационар курили около 40%, тогда как среди больных с НС – 22,3%. Больные с НС имели тенденцию к большему весу – среднее значение

индекса массы тела оказалось выше среди пациентов с НС в сравнении с перенесшими ИМ. Пациенты с НС также демонстрировали тенденцию к более высоким значениям САД, тогда как значения ДАД в группах оказались сопоставимы.

У пациентов с ИМ отмечался значимо более выраженный лейкоцитоз и большая концентрация глюкозы в крови, что соответствовало течению инфарктного периода. Больные с ИМ имели более выраженные нарушения липидного обмена. Так, средний уровень ХС ЛПНП среди пациентов с ИМ составил 3,73 ± 1,43 ммоль/л, а среди пациентов с НС – 3,15 ± 1,34 ммоль/л.

У пациентов с ИМ по данным эхокардиографии чаще отмечались нарушения локальной сократимости миокарда в сравнении с больными с НС. Значения ФВ в группе с НС были выше, чем в группе пациентов с ИМ: 55,0 ± 9,6% против 47,85 ± 5,5% (*p* < 0,001). Течение ОКС в ряде случаев осложнилось формированием левожелудочковой недостаточности. Так, легочная гипертензия и застойные явления по малому кругу кровообращения были в большей степени характерны для пациентов с ИМ, нежели с НС. Данные лабораторных и инструментальных методов обследования суммированы в табл. 2.

Группы больных ИМ и НС значимо различались в частоте выполнения эндоваскулярного обследования/лечения и по ангиографическим характеристикам (табл. 3). Пациентам с ИМ КАГ выполнялась чаще – у 94,5% пациентов с ИМ и у 89,3% с НС (*p* = 0,001). При этом КАГ более чем через 24 часа от начала болевого синдрома в основном проводилась больным с НС – более половины от всех случаев КАГ. У больных с ИМ чаще выявляли стенозирующее поражение коронарного русла – у 92,4% против 67,4% у лиц с НС (*p* < 0,001). Стентирование целевого сосуда было проведено практически всем пациентам с ИМ (99,5%), имеющим гемодинамически значимое стенозирование, и 80,4% пациентов с НС, полная реваскуляризация – 42,3 и 33,3% больных соответственно (*p* < 0,001 для обоих показателей). Больным с ИМ также чаще имплантировались стенты с лекарственным покрытием.

Анализ госпитальной летальности и ее предикторов у пациентов с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда

Среди больных с верифицированным ИМ (*n* = 766) госпитальная летальность составила 11,1% (85 пациентов) против 0,27% (1 пациент) в группе больных с НС (*n* = 364), *p* < 0,001. Независимыми предикторами госпитальной летальности при ИМ



были снижение ФВ, ХБП С3а и выше и объем поражения коронарного русла по данным КАГ (табл. 4).

Анализ отсроченной летальности и ее предикторов у пациентов с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда

Среди пациентов с НС летальность в отдаленном периоде после выписки из стационара была 9,9% (36 больных). Отсроченная летальность при ИМ составила 10,4% (72 пациента). Отдаленная летальность при НС значимо не отличалась от таковой при ИМ ($p=0,76$) (рисунок).

У пациентов, перенесших ИМ, независимыми предикторами отдаленной летальности оказались возраст, ХБП С3а и выше, снижение ФВ, фибрилляция предсердий на ЭКГ при поступлении и СД. У больных с НС перечисленные предикторы неблагоприятного исхода, за исключением ФВ, не оказали значимого влияния на прогноз. Независимым предиктором отсроченной летальности у пациентов с НС было снижение уровня гемоглобина в госпитальном периоде (табл. 5).

Среднее время от выписки из стационара до летального исхода составило 112 [50; 360] дней для пациентов с НС и 123,5 [27,5; 355,5] дня для пациентов с ИМ ($p>0,05$).

Обсуждение

Во многих работах зарегистрирован невысокий уровень госпитальной летальности у пациентов с НС в сравнении с пациентами с ИМ [1]. Так, в исследовании J.T. Neumann и соавт. госпитальная летальность при ОКС составила 6,3%, при этом наибольший уровень летальности отмечался среди пациентов с ИМпST (12,0%), а наименьший – среди пациентов с НС (0,6%) [10]. В нашем исследовании уровень госпитальной летальности среди пациентов с НС (0,27%) также был значимо ниже такового при ИМ (11,1%).

Данные литературы преимущественно указывают на меньший уровень отсроченной летальности при НС в сравнении с остальными подтипами ОКС. При исследовании отдаленного прогноза среди 7187 лиц с НС, стабильными формами ИБС и ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST), перенесших эндоваскулярное вмешательство, в подгруппе больных НС (38% пациентов) чаще встречались предшествующие ИМ, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и аортокоронарное шунтирование в анамнезе. Риск отсроченных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая смерть, был наибольшим в подгруппе ИМбпST, тогда как среди больных

Таблица 4. Независимые предикторы неблагоприятного госпитального прогноза у пациентов с инфарктом миокарда

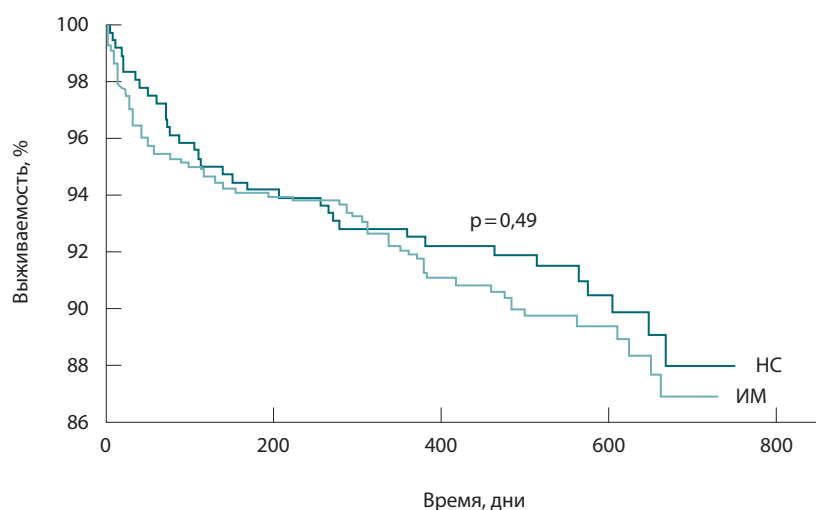
Параметр	ОШ	95% ДИ	Значение p
ФВ ЛЖ	0,9021	0,8209–0,9914	0,0324
ХБП	9,3205	2,6706–32,5283	0,0005
Объем поражения коронарного русла	1,3526	1,0667–1,7152	0,0127

ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ХБП – хроническая болезнь почек

Таблица 5. Независимые предикторы отдаленной летальности у пациентов с инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией

Параметр	ОШ	95% ДИ	Значение p
Инфаркт миокарда			
возраст	1,12	1,01–1,22	0,0052
ХБП	2,3375	1,1392–4,7963	0,0206
ФВ ЛЖ	0,8895	0,73–0,99	0,036
ФП на ЭКГ при поступлении	3,1462	1,3510–7,3268	0,0079
СД	2,3163	1,2552–4,2744	0,0072
Нестабильная стенокардия			
ФВ ЛЖ	0,9139	0,8683–0,9619	0,0006
содержание гемоглобина в крови	0,9729	0,9544–0,9917	0,005

ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, СД – сахарный диабет, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ФП – фибрилляция предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек, ЭКГ – электрокардиограмма



Выживаемость в отдаленном периоде у пациентов, перенесших нестабильную стенокардию (НС) и инфаркт миокарда (ИМ)

с НС и хронической ишемической болезнью сердца был сопоставим. Факторами, ассоциированными с неблагоприятным прогнозом, были возраст, артериальная гипертония в анамнезе, СД, нарушение функции почек, ОНМК и предшествующее ЧКВ в анамнезе [2].

Авторы исследования со схожим дизайном также показали, что через 30 дней и через 1 год после перенесенного сердечно-сосудистого события смерть от всех причин выше среди пациентов с ИМбпST, тогда как риск нефатального ИМ у пациентов с ИМбпST и НС сопоставим [11]. В исследовании А. Qanitha и соавт., включившем 477 пациентов с ОКС, через 18 месяцев после индексного события летальность среди больных ИМпST составила 30,8%, ИМбпST – 48,2% и среди больных НС – 26,5%. Предикторами неблагоприятного прогноза оказались гипергликемия при поступлении, 2-й и выше класс острой сердечной недостаточности по Killip, скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м², непроведенная реваскуляризация и низкая приверженность медикаментозной терапии [12].

Вместе с тем в ряде работ показана сопоставимая отдаленная летальность после ИМ и НС. В шведском исследовании, включившем 11 944 пациента (пациенты с НС составили 10%), проходивших стационарное лечение по поводу ОКС, спустя 3 года наблюдения летальность была 27,6% (3297 пациентов), при этом статистически значимых различий в частоте смерти среди пациентов с НС и ИМбпST отмечено не было. У больных с ИМбпST регистрировали более высокий риск ИМ и незначительно более низкий риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности в сравнении с пациентами с НС [3].

Согласно полученным нами данным, отдаленная летальность после ИМ и НС также была сопоставима и составила 10,4 и 9,9% соответственно. Среди больных с ИМ независимыми предикторами госпитальной летальности были снижение ФВ, ХБП С3а и выше и объем поражения коронарного русла по данным КАГ. Скомпрометированная функция почек представляет собой один из важнейших прогноз-определяющих факторов у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В ряде исследований показано, что нарушение фильтрационной функции почек повышает риск госпитальной летальности при ИМ [13].

Снижение сократительной функции ЛЖ – признанный предиктор неблагоприятных исходов как в госпитальном, так и в отсроченном периоде ИМ. ФВ ЛЖ < 40% ассоциируется с повышением

уровня госпитальной летальности [14]. В работе, включившей 2353 пациента с ИМпST, ФВ < 30%, наряду с многососудистым поражением коронарных артерий, передней локализацией ИМ, желудочковыми тахикардиями и баллом по шкале Killip ≥ 2 , выступала независимым предиктором госпитальной летальности [15].

В настоящей работе с неблагоприятным прогнозом в отдаленном периоде у пациентов, перенесших ИМ, ассоциировались возраст, ХБП С3а и выше, снижение ФВ, фибрилляция предсердий на ЭКГ при поступлении и СД. Предиктором неблагоприятных отсроченных событий у пациентов с НС оказалось снижение ФВ и уровня гемоглобина в крови. В работе Т.Ю. Калюта и соавт. анемия также была фактором риска неблагоприятного прогноза у больных, перенесших эпизод НС. Авторы показали, что для больных с анемическим синдромом характерно более тяжелое течение госпитального периода НС. Кроме того, анемия ассоциировалась с повышенным риском развития ИМ и рецидива НС в первые 6 месяцев после выписки из стационара [16].

Группа больных с НС в клинических исследованиях оказывается наиболее разнородной, с меняющимся процентным составом больных с различной выраженностью предшествующего сердечно-сосудистого статуса, стенотического поражения коронарных артерий, проведенного эндоваскулярного обследования и лечения. Так, в некоторые работы включались только пациенты с НС, имеющие стенозирующее поражение коронарного русла и перенесшие реваскуляризацию (более трети из них имели многососудистое поражение) [2], в других исследованиях доля больных без стенотического поражения коронарного русла составляла более 10% [3], в части исследований отдаленный прогноз оценивался в том числе у больных, получавших консервативное лечение [16]. В большинстве работ подгруппа пациентов с НС отдельно не выделяется – ее обычно объединяют с пациентами, у которых возник ИМбпST, в единую группу ОКСбпST [8]. Указанные особенности обуславливают определенные затруднения в идентификации предикторов неблагоприятного прогноза в когорте больных с НС.

Существуют данные о том, что шкала GRACE, традиционно применяемая для оценки госпитальной летальности пациентов с ОКС, в отношении НС не обладает исчерпывающей прогностической ценностью. Так, среди 9460 пациентов, госпитализированных с ОКС в Японии, выявлена сильная корреляционная связь ($R = 0,99$, $p < 0,001$)



между баллом по шкале GRACE и уровнем госпитальной летальности у пациентов с ИМпСТ и ИМбпСТ, тогда как у пациентов с НС корреляционная связь оказалась недостоверной ($R=0,35$, $p=0,126$) [16]. По мнению некоторых исследователей, добавление высокочувствительного тропонина Т, NT-proBNP и С-реактивного белка, измеренного высокочувствительным методом, к традиционной модели оценки риска GRACE могло бы увеличить диагностическую точность для больных НС [17].

Проведенная реваскуляризация считается благоприятным прогностическим фактором после перенесенного ОКС [18]. При этом пациенты с НС получают менее эффективное лечение как в стационаре, так и в отдаленном периоде: им реже проводятся КАГ и ЧКВ, а также реже назначается двойная антиагрегантная терапия в сравнении с больными, перенесшими ОКСбпСТ [19]. Мы также показали, что подгруппа пациентов с НС характеризуется меньшей частотой и объемом проведения эндоваскулярных вмешательств. Кроме того, больным с НС чаще выполняли КАГ в отсроченном периоде и реже имплантировали стенты с лекарственным покрытием.

Приверженность медикаментозной терапии – один из важнейших факторов, оказывающих влияние на прогноз пациентов после ОКС [20]. Приверженность лечению определяется не только факторами, связанными с пациентом, но и доступностью медикаментозной терапии. В соответствии с приказом Минздрава России от 29.09.2022 № 639н, льготное лекарственное обеспечение предусмотрено для лиц, состоящих на диспансерном наблюдении после перенесенного ИМ и/или реваскуляризации миокарда. Лица, перенесшие эпизод НС и не перенесшие реваскуляризации миокарда, в список льготного лекарственного обеспечения не входят. Результаты настоящего исследования,

демонстрирующие сопоставимый уровень отдаленной летальности у пациентов с ИМ и НС, указывают на необходимость диспансерного наблюдения за всеми больными, перенесшими НС, и получения ими льготного лекарственного обеспечения.

Заключение

В настоящем исследовании отсроченная летальность у пациентов с НС была сопоставимой с таковой у пациентов с ИМ. Верифицированные маркеры неблагоприятного прогноза в отсроченном периоде ИМ соответствовали данным мировой литературы. У больных НС факторами риска неблагоприятного прогноза в отсроченном периоде было снижение ФВ и уровня гемоглобина крови.

Значительная неоднородность группы больных НС, вероятно, стала причиной невозможности верификации более широкого спектра факторов риска неблагоприятного прогноза в отсроченном периоде. Пациенты с НС представляют собой наиболее разнородную популяцию пациентов, включающую больных как с интактным коронарным руслом, так и с отягощенным коронарным анамнезом и тяжелым коронарным поражением, что оказывает существенное влияние на прогноз.

Общие принципы стратификации риска пациентов с ОКС не обладают достаточной прогностической ценностью у пациентов с НС. Это свидетельствует о необходимости дальнейших исследований, имеющих целью критическое фенотипирование больных с НС на основании данных ангиографического и клинико-инструментального обследования. Результаты настоящего исследования также указывают на необходимость активного диспансерного наблюдения пациентов, перенесших НС, вне зависимости от проведенного эндоваскулярного обследования и лечения. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Данная работа является фрагментом научно-исследовательской работы № 14 «Исследование частоты сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, перенесших острый коронарный синдром, в зависимости от особенностей лечения на стационарном этапе и дальнейшего диспансерного наблюдения».

Конфликт интересов

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

Участие авторов

А.М. Щинова – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста;

А.В. Потехина – анализ результатов, статистическая обработка данных, написание и редактирование текста; Ю.А. Долгушева, Ю.Е. Ефремова и И.И. Шестова – анализ и интерпретация результатов исследования; А.К. Осокина – разработка дизайна клинической части исследования, анализ и интерпретация результатов, написание и редактирование текста; А.Ю. Филатова – статистическая обработка полученных данных, написание текста; Е.В. Сорокин – концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; С.И. Проваторов – 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 добросовестностью всех частей работы.



Список литературы / References

1. Fladseth K, Wilsaard T, Lindekleiv H, Kristensen A, Mannsverk J, Løchen ML, Njølstad I, Mathiesen EB, Trovik T, Rotevatn S, Forsdahl S, Schirmer H. Outcomes after coronary angiography for unstable angina compared to stable angina, myocardial infarction and an asymptomatic general population. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2022;42:101099. doi: 10.1016/j.ijcha.2022.101099.
2. Piątek Ł, Janion-Sadowska A, Piątek K, Zandeki Ł, Zabojszcz M, Siudak Z, Sadowski M. Long-term clinical outcomes in patients with unstable angina undergoing percutaneous coronary interventions in a contemporary registry data from Poland. *Coron Artery Dis.* 2020;31(3):215–221. doi: 10.1097/MCA.0000000000000812.
3. Roos A, Edgren G, Holzmann MJ. Unstable Angina Pectoris With Myocardial Injury Versus Myocardial Infarction in the Era of High-Sensitivity Cardiac Troponin. *Am J Cardiol.* 2022;169:32–41. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.12.044.
4. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2010;362(23):2155–2165. doi: 10.1056/NEJMoa0908610.
5. Fanning JP, Nyong J, Scott IA, Aroney CN, Walters DL. Routine invasive strategies versus selective invasive strategies for unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction in the stent era. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(5):CD004815. doi: 10.1002/14651858.CD004815.pub4.
6. Harker M, Carville S, Henderson R, Gray H; Guideline Development Group. Key recommendations and evidence from the NICE guideline for the acute management of ST-segment-elevation myocardial infarction. *Heart.* 2014;100(7):536–543. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304717.
7. Крючков ДВ, Артамонова ГВ. Отдаленная выживаемость после инфаркта миокарда. *Кардиология.* 2016;56(6):32–35. doi: 10.18565/cardio.2016.6.32-35. [Kruchkov DV, Artamonova GV. [Long-term survival after myocardial infarction]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 2016;56(6):32–35. Russian. doi: 10.18565/cardio.2016.6.32-35.]
8. Terkelsen CJ, Lassen JF, Nørgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gøtzsche LB, Nielsen TT, Andersen HR. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J.* 2005;26(1):18–26. doi: 10.1093/eurheartj/ehi002.
9. Щинова АМ, Потехина АВ, Сорокин ЕВ, Осокина АК, Филатова АЮ, Долгушева ЮА, Лазарева НВ, Горнякова НБ, Арефьева ТИ, Проваторов СИ. Влияние демографических факторов, сопутствующих заболеваний и особенностей лечения на отдаленный прогноз после перенесенного инфаркта миокарда. Атеросклероз и дислипидемии. 2022;45(4):17–23. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.04.0002. [Shchinova AM, Potekhina AV, Sorokin EV, Osokina AK, Filatova AY, Dolgusheva YA, Lazareva NV, Gornyakova NB, Arefieva TI, Provatorov SI. [Influence of demographic factors, concomitant diseases and treatment characteristics on the long-term prognosis after myocardial infarction]. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2022;45(4):17–23. Russian. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.04.0002.]
10. Neumann JT, Goßling A, Sörensen NA, Blankenberg S, Magnussen C, Westermann D. Temporal trends in incidence and outcome of acute coronary syndrome. *Clin Res Cardiol.* 2020;109(9):1186–1192. doi: 10.1007/s00392-020-01612-1.
11. Puelacher C, Gugala M, Adamson PD, Shah A, Chapman AR, Anand A, Sabti Z, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, Wildi K, Badertscher P, Rubini Gimenez M, Shrestha S, Sazgary L, Mueller D, Schumacher L, Kozhuharov N, Flores D, du Fay de Lavallaz J, Miro O, Martín-Sánchez FJ, Morawiec B, Fahrni G, Osswald S, Reichlin T, Mills NL, Mueller C. Incidence and outcomes of unstable angina compared with non-ST-elevation myocardial infarction. *Heart.* 2019;105(18):1423–1431. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314305.
12. Qanitha A, Uiterwaal CSPM, Henriques JPS, Mappangara I, Idris I, Amir M, de Mol BAJM. Predictors of medium-term mortality in patients hospitalised with coronary artery disease in a resource-limited South-East Asian setting. *Open Heart.* 2018;5(2):e000801. doi: 10.1136/openhrt-2018-000801.
13. Ferrer-Hita JJ, Dominguez-Rodriguez A, Garcia-Gonzalez MJ, Abreu-Gonzalez P. Renal dysfunction is an independent predictor of in-hospital mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Int J Cardiol.* 2007;118(2):243–245. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.06.044.
14. Căruntu F, Bordejevic DA, Buz B, Gheorghiu A, Tomescu MC. Independent predictors of in-hospital and 1-year mortality rates in octogenarians with acute myocardial infarction. *Rev Cardiovasc Med.* 2021;22(2):489–497. doi: 10.31083/j.rcm2202056.
15. Ipek G, Kurmus O, Koseoglu C, Onuk T, Gungor B, Kirbas O, Karatas MB, Keskin M, Betul Borklu E, Hayiroglu MI, Tanik O, Oz A, Bolca O. Predictors of in-hospital mortality in octogenarian patients who underwent primary percutaneous coronary intervention after ST segment elevated myocardial infarction. *Geriatr Gerontol Int.* 2017;17(4):584–590. doi: 10.1111/ggi.12759.
16. Калюта ТЮ, Царева ОЕ, Трубецков АД, Шварц ЮГ. Ближайший и отдаленный прогноз у пациентов с нестабильной стенокардией и анемией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005;4(2):46–51. [Kalyuta TYu, Tsareva OE, Trubetskov AD, Schwarz YuG. [Short- and long-term prognosis in patients with unstable angina and anemia]. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2005;4(2):46–51. Russian.]
17. Komiyama K, Nakamura M, Tanabe K, Niikura H, Fujimoto H, Oikawa K, Daida H, Yamamoto T, Nagao K, Takayama M; Tokyo CCU Network Scientific Committee. In-hospital mortality analysis of Japanese patients with acute coronary syndrome using the Tokyo CCU Network database: Applicability of the GRACE risk score. *J Cardiol.* 2018;71(3):251–258. doi: 10.1016/j.jjcc.2017.09.006.
18. Klingenberg R, Aghlmandi S, Räber L, Gencer B, Nanchen D, Heg D, Carballo S, Rodondi N, Mach F, Windecker S, Juni P, von Eckardstein A, Matter CM, Lüscher TF. Improved risk stratification of patients with acute coronary syndromes using a combination of hsTnT, NT-proBNP and hsCRP with the GRACE score. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2018;7(2):129–138. doi: 10.1177/2048872616684678.
19. Jenab Y, Kassaian E, Pourhosseini HR, Salariar M, Jalali A, Talasaz AH. Two-year Follow-up of Patients With Unstable Angina/Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Early Invasive Strategy: Predictors of Normal or Near-Normal Coronary Angiography and Mortality. *Crit Pathw Cardiol.* 2018;17(1):47–52. doi: 10.1097/HPC.000000000000108.
20. Zhang Y, Kaplan CM, Baik SH, Chang CC, Lave JR. Medication adherence and readmission after myocardial infarction in the Medicare population. *Am J Manag Care.* 2014;20(11):e498–e505.



Comparison of in-hospital and long-term mortality and assessment of their predictors in patients with myocardial infarction and unstable angina

A.M. Shchinova¹ • A.V. Potekhina¹ • Yu.A. Dolgusheva¹ • Yu.E. Efremova¹ • A.K. Osokina¹ • A.Yu. Filatova¹ • E.V. Sorokin¹ • I.I. Shestova² • S.I. Provatorov¹

Background: The extent of myocardial damage largely determines both in-hospital and long-term mortality in patients with acute coronary syndrome. According to the literature, the in-hospital and long-term mortality rates in patients with unstable angina (UA) are lower than those in the patients with myocardial infarction (MI).

Aim: To evaluate the in-hospital and long-term mortality rates and their predictors in patients undergoing in-patient treatment for acute coronary syndrome (MI and UA) in the regional cardiovascular center with the service territory of 1 million persons.

Materials and methods: This retrospective registry study enrolled 1130 patients (715 [63.3%] men, 415 [36.7%] women) who were treated for UA and MI in the regional cardiovascular center in 2019. Based on the discharge diagnosis, the patients were divided into two groups: patients with MI (n=766) and those with an UA episode (n=364). The in-hospital and delayed mortality rates, as well as their predictors, were analyzed in both groups. The mean duration of the follow-up was 17.8 ± 3.6 months.

Results: The in-hospital mortality in patients with confirmed MI was 11.1% (85 patients) versus 0.27% (1 patient) in the UA patients (p < 0.001). The independent predictors of in-hospital mortality in MI patients were a decreased left ventricular ejection fraction (LV EF) (odds ratio (OR) 0.9021, 95% confidence interval (CI) 0.8209–0.9914, p=0.0324), chronic kidney disease C3a and above (OR 9.3205, 95% CI 2.6706–32.5283, p=0.0005), and the extension of coronary involvement at coronary angiography (OR 1.3526, 95% CI 1.0667–0.0127,

p=0.0127). The long-term mortality in MI patients was 10.4% (72 patients) with no significant difference from that in UA patients (9.9%, 36 patients, p=0.76). The independent predictors of long-term mortality after MI were older age (OR 1.12, 95% CI 1.01–1.22, p=0.0052), chronic kidney disease C3a and above (OR 2.3375, 95% CI 1.1392–4.7963, p=0.0206), decreased EF (OR 0.8895, 95% CI 0.73–0.99, p=0.0364), atrial fibrillation on admission (OR 3.1462, 95% CI 1.3510–7.3268, p=0.0079), and diabetes mellitus (OR 2.3163, 95% CI 1.2552–4.2744, p=0.0072). In the UA patients, the predictors of the long-term mortality were a decrease in LV EF (OR 0.9139, 95% CI 0.8683–0.9619, p=0.0006) and in blood hemoglobin level (OR 0.9729, 95% CI 0.9544–0.9917, p=0.0050).

Conclusion: The in-hospital mortality in UA patients is lower than that in MI patients, with comparable long-term mortality. This indicates the need of active follow-up of the patients with past UA, irrespective of the endovascular assessment and intervention.

Key words: myocardial infarction, unstable angina, in-hospital mortality, long-term mortality

For citation: Shchinova AM, Potekhina AV, Dolgusheva YuA, Efremova YuE, Osokina AK, Filatova AY, Sorokin EV, Shestova II, Provatorov SI. Comparison of in-hospital and long-term mortality and assessment of their predictors in patients with myocardial infarction and unstable angina. Almanac of Clinical Medicine. 2023;51(2):77–85. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-013.

Received 5 April 2023; revised 5 June 2023; accepted 7 June 2023; published online 20 June 2023

Funding

The study is a fragment of the research project No. 14 "The study of the incidence of cardiovascular complications in patients with acute coronary syndrome, depending on treatment characteristics in the hospital and subsequent regular follow-up".

Conflict of interests

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

Authors' contributions

A.M. Shchinova, the study concept and design, data collection, management and analysis, text writing; A.V. Potekhina, analysis of the results, statistical analysis, text writing and editing; Yu.A. Dolgusheva, Yu.E. Efremova, and I.I. Shestova, analysis and interpretation of the results; A.K. Osokina, design of the clinical part of the study; analysis and interpretation of the results, text writing and editing; A.Yu. Filatova, statistical analysis, text writing; E.V. Sorokin and S.I. Provatorov, 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.

Aleksandra M. Shchinova – Junior Research Fellow, Laboratory of Medical Care Development for Patients with Coronary Artery Disease¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3631-5026>
✉ Ul. Akademika Chazova 15a, Moscow, 121552, Russian Federation. E-mail: alexsasha_shi@inbox.ru

Alexandra V. Potekhina – MD, PhD, Senior Research Fellow, Laboratory of Medical Care Development for Patients with Coronary Artery Disease¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9290-9884>. E-mail: potekhina@gmail.com

Yuliya A. Dolgusheva – MD, PhD, Research Fellow, Scientific and Organizational Department¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9326-2071>. E-mail: dol.85@mail.ru

Yuliya E. Efremova – MD, PhD, Senior Research Fellow, Scientific and Organizational Department¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8674-9669>. E-mail: intalia8@yandex.ru

Anna K. Osokina – MD, PhD, Research Fellow, Laboratory of Medical Care Development for Patients with Coronary Artery Disease¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8127-4609>. E-mail: anya-osk@rambler.ru

Anastasiya Yu. Filatova – MD, PhD, Research Fellow, Laboratory of Cell Immunology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8911-1628>. E-mail: anastasia.m088@yandex.ru

Evgeny V. Sorokin – MD, PhD, Head of Scientific and Organizational Department¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8395-937X>. E-mail: 9966@mail.ru

Irina I. Shestova – a.i. Chief Physician²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2341-8181>. E-mail: irina-shes@mail.ru

Sergei I. Provatorov – MD, PhD, Chief Research Fellow, Laboratory of Medical Care Development for Patients with Coronary Artery Disease¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7936-3634>. E-mail: semaver@yandex.ru

¹National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; ul. Akademika Chazova 15a, Moscow, 121552, Russian Federation

²Tula Regional Clinical Cardiology Dispensary; ul. Revolyutsii 4, Tula, 300041, Russian Federation



Оригинальная статья

Эффективность и безопасность препарата молнупиравир у взрослых амбулаторных пациентов с COVID-19

Пшеничная Н.Ю.^{1,2} • Омарова Х.Г.¹ • Балыкова Л.А.³ • Заславская К.Я.³ • Земсков Д.Н.³ • Таганов А.В.⁴ • Белый П.А.⁵ • Горелов А.В.^{1,5} • Пушкарь Д.Ю.⁵

Обоснование. Один из основных принципов лечения пациентов с COVID-19 – раннее начало этиотропной терапии. Доказательная база по оценке эффективности и безопасности противовирусных препаратов для лечения COVID-19 продолжает пополняться новыми клиническими исследованиями. К перспективным препаратам этиотропной терапии относится молнупиравир.

Цель – оценка эффективности и безопасности применения препарата молнупиравир (Эсперавир®) у амбулаторных пациентов с COVID-19.

Материал и методы. Рандомизированное сравнительное открытое клиническое исследование проводилось с 01.12.2021 по 11.03.2022 на базе 12 исследовательских центров на территории России. В исследовании приняли участие 240 амбулаторных пациентов с легким и среднетяжелым течением COVID-19. Средний возраст пациентов составил 43,5 года, у 70,0% (168/240) имелись сопутствующие заболевания, в основном ожирение II степени и выше и артериальная гипертензия. Пациенты, находясь на амбулаторном лечении, принимали молнупиравир (Эсперавир®, ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) по следующей схеме: 4 капсулы 200 мг 2 раза в сутки (каждые 12 часов). Разовая доза была 800 мг, суточная доза – 1600 мг, продолжительность курса лечения – 5 суток. Период наблюдения за пациентами составил 28 дней. Пациенты, входившие в группу стандартной терапии (120 человек), получали противовирусную терапию, рекомендованную амбулаторным пациентам в соответствии с временными

методическими рекомендациями, действовавшими на момент проведения исследования. Патогенетическая и симптоматическая терапия в обеих группах была сопоставимой.

Результаты. По результатам клинического исследования с участием 240 амбулаторных пациентов с COVID-19 легкого и среднетяжелого течения применение препарата молнупиравир в течение 5 дней в дозе 800 мг 2 раза в сутки приводило к статистически значимому снижению (в 4 раза к 14–15-му дню наблюдения) риска прогрессирования заболевания до более тяжелого течения по сравнению с группой стандартной терапии (2,5% (3/120) и 10,0% (12/120) пациентов, $p=0,0149$). К 6–7-му дню наблюдения элиминация вируса наблюдалась у 71,67% пациентов, получавших исследуемый препарат, и лишь у 58,3% (70/120) пациентов в группе стандартной терапии. 19,2% (23/120) пациентов в группе приема молнупиравира к 6–7-му дню достигли полного клинического выздоровления, по сравнению с 5,8% (7/120) в группе стандартной терапии. Лечение молнупиравиром приводило также к значимому снижению по сравнению со стандартной терапией частоты и выраженности таких симптомов заболевания, как кашель, изменение обоняния и вкусовой чувствительности за последние 24 часа, уже через 6–7 дней от начала терапии. Терапия молнупиравиром хорошо переносилась, большинство нежелательных явлений были легкой степени тяжести, случаев отмены терапии или изменения дозы исследуемого препарата в связи с развитием нежелательных явлений не зарегистрировано.

Заключение. Результаты проведенного клинического исследования лекарственного препарата молнупиравир (Эсперавир®) доказали преимущество терапии молнупиравиром по сравнению со стандартной терапией у амбулаторных пациентов с легким и среднетяжелым течением COVID-19 в отношении снижения риска ухудшения степени тяжести заболевания и госпитализации, скорости элиминации вируса, динамики уменьшения степени выраженности симптомов инфекционного заболевания, улучшения общего состояния пациентов и их клинического статуса, уменьшения рисков развития осложнений течения COVID-19 как у пациентов без факторов риска прогрессирования COVID-19, так и у имеющих таковые, до тяжелого течения. Результаты исследования продемонстрировали благоприятный профиль безопасности препарата молнупиравир при его применении у пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: молнупиравир, Эсперавир®, острые респираторные вирусные инфекции, COVID-19

Для цитирования: Пшеничная НЮ, Омарова ХГ, Балыкова ЛА, Заславская КЯ, Земсков ДН, Таганов АВ, Белый ПА, Горелов АВ, Пушкарь ДЮ. Эффективность и безопасность препарата молнупиравир у взрослых амбулаторных пациентов с COVID-19. Альманах клинической медицины. 2023;51(2):86–98. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-014.

Поступила 26.04.2023; доработана 07.06.2023; принята к публикации 13.06.2023; опубликована онлайн 20.06.2023



По состоянию на сентябрь 2022 г., по данным Всемирной организации здравоохранения в мире было зарегистрировано более 610 млн случаев инфекции COVID-19 и 6,5 млн смертей от нее¹. С начала пандемии COVID-19 в большинстве стран стали проводить клинические исследования уже известных препаратов этиотропного и патогенетического действия для оценки их эффективности и безопасности при лечении этого нового для человечества заболевания. Уже в первые месяцы распространения по планете SARS-CoV-2 стало ясно, что основным принципом лечения пациентов с COVID-19 должно быть раннее начало этиотропной терапии. Эффективность гидроксихлорохина [1, 2] и лопинавира/ритонавира [3, 4], на которые в начале пандемии, как на препараты этиотропного воздействия, возлагали большие надежды, не подтвердилась. Но параллельно продолжалась разработка новых лекарственных средств, ориентированных на ингибирование репликации РНК-содержащих вирусов, в том числе SARS-CoV-2. В 2020 г. появились первые публикации об экспериментальных препаратах для лечения COVID-19 – молнупиравире и нирматрелвире/ритонавира [5, 6]. А в 2021 г. клинические исследования этих препаратов по оценке эффективности при COVID-19 шли уже во многих странах мира [7, 8]. Их положительные результаты дали Всемирной организации здравоохранения основание весной 2022 г. включить оба препарата в рекомендации по ведению пациентов с COVID-19¹¹. В Российской Федерации молнупиравир и нирматрелвир/ритонавир также включены во Временные методические рекомендации (ВМР) Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»: молнупиравир – начиная с 15-й¹², а нирматрелвир/ритонавир – с 16-й версии¹⁴.

Еще одной серьезной проблемой здравоохранения стала схожесть симптоматики новых штаммов COVID-19 с клинической картиной сезонных острых респираторных заболеваний. В связи с этим оптимальным решением представляется раннее начало этиотропной противовирусной терапии, направленной против одной общей мишени для всех РНК-вирусов, включая SARS-CoV-2, вирусы гриппа и возбудителей острых респираторных заболеваний. Учитывая общие для данных вирусов симптомы со стороны верхних дыхательных путей, такая терапия позволит быстро подавить репликацию вируса даже в условиях отсутствия лабораторной верификации вирусной инфекции. К перспективным препаратам такой

Пшеничная Наталья Юрьевна – д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по клинико-аналитической работе¹, профессор кафедры инфекционных болезней факультета усовершенствования врачей²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2570-711X>

✉ 111123, г. Москва, ул. Новогиревская, 3А, Российская Федерация. E-mail: natalia-pshenichnaya@yandex.ru

Омарова Хадиджат Гаджиевна – канд. мед. наук, руководитель отдела клинических исследований¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9682-2230>. E-mail: omarova71@inbox.ru

Балыкова Лариса Александровна – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, заведующая кафедрой педиатрии, директор Медицинского института³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2290-0013>. E-mail: larisabalikova@yandex.ru

Заславская Кира Яковлевна – ассистент кафедры биологической и фармацевтической химии с курсом организации и управления фармацией Медицинского института³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7348-9412>. E-mail: kiryonok@yandex.ru

Земсков Дмитрий Николаевич – ассистент кафедры биологической и фармацевтической химии с курсом организации и управления фармацией Медицинского института³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0181-4327>. E-mail: dizem1978@gmail.com

этиотропной терапии можно отнести молнупиравир [9].

Молнупиравир – противовирусный препарат широкого спектра действия, содержащий аналог нуклеозида β-D-N4-гидроксицитидин (NHC), который фосфорилируется в клетках с образованием фармакологически активного 5'-трифосфата NHC (NHC-TP). NHC-TP взаимодействует с комплексом РНК-зависимой РНК-полимеразы SARS-CoV-2. Оказалось, что NHC-TP конкурирует преимущественно с цитидин-5'-трифосфатом (CTP) за встраивание в растущую цепь РНК. NHC встраивается в отрицательную цепь РНК. При синтезе положительной цепи это приводит к образованию пар NHC:G и NHC:A с равной эффективностью и далее к заменам G на A и C на U. Таким образом, накопление мутаций в геноме SARS-CoV-2 приводит к нарушению репликации и производству нежизнеспособного вируса. Вышеуказанный механизм действия молнупиравира получил название «летальный мутагенез» [10–14].

Безопасность и эффективность различных доз молнупиравира оценивались в исследованиях 1-й и 2-й фазы, и на основании полученных данных была выбрана доза 800 мг 2 раза в сутки, которая использовалась в исследовании 3-й фазы [15, 16]. Недавно были опубликованы окончательные результаты международного рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого клинического исследования 3-й фазы по изучению эффективности и безопасности применения молнупиравира у пациентов с COVID-19 легкого и среднетяжелого течения (MOVEOUT) [17]. По результатам промежуточного анализа проведенного клинического исследования с участием 775 амбулаторных пациентов из группы риска с COVID-19 легкого и среднетяжелого течения, при применении молнупиравира в течение 5 дней риск госпитализации или смерти снижался на 50%. В группе, получавшей молнупиравир, частота госпитализированных больных составила 7,3% (28/385), в то время как в группе, получавшей плацебо, данный показатель был равен 14,1% (53/377). При сравнении двух групп по данному показателю были выявлены статистически значимые различия ($p=0,0012$). К 29-му дню в группе, получавшей молнупиравир, не было зарегистрировано смертельных исходов по сравнению с 8 случаями смерти в группе, получавшей плацебо. Частота госпитализации или смерти в группе молнупиравира по результатам окончательного анализа с участием 1433 пациентов была сравнима с результатами промежуточного анализа – 6,8% (48/709) [17–19].



4 ноября 2021 г. Великобритания стала первой страной, одобрившей применение молнупиравира для лечения COVID-19^V. В июне 2022 г. были опубликованы результаты китайского исследования эффективности и безопасности молнупиравира в лечении варианта омикрон COVID-19 [20]. По результатам исследования 18,4% (14/76) пациентов в группе молнупиравира достигли элиминации РНК SARS-CoV-2 к 5-му дню терапии, тогда как в контрольной группе ни один пациент не достиг этого показателя, а к 10-му дню от начала терапии у 76,3% (58/76) пациентов, получавших молнупиравир, РНК SARS-CoV-2 не определялась методом полимеразной цепной реакции [21].

Ввиду роста заболеваемости населения COVID-19 и необходимости внедрения в клиническую практику эффективных лекарственных препаратов для ее лечения компанией ООО «ПРОМОМЕД РУС» (Россия) разработан и зарегистрирован в России Эсперавир® – препарат молнупиравира в пероральной лекарственной форме (капсулы) (№ РУ ЛП-007856 от 18.05.2022)^{VI}.

С целью изучения эффективности, безопасности, переносимости и фармакокинетических параметров препарата молнупиравир (капсулы) было проведено клиническое исследование под следующим названием: «Открытое двухэтапное многоцентровое исследование по оценке основных фармакокинетических параметров, безопасности, а также эффективности в отношении COVID-19 лекарственного препарата молнупиравир (Эсперавир®), капсулы (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия), у взрослой популяции» (протокол исследования № MOL-112021. Дата и версия протокола: версия 2.0 от 10.01.2022. Фаза клинической разработки: I–III фаза).

Дизайн исследования: открытое двухэтапное многоцентровое исследование. I этап – открытое несравнительное когортное. II этап – открытое рандомизированное многоцентровое сравнительное. Даты проведения исследования: 01.12.2021 – 11.03.2022.

Этическая экспертиза: выписка № 294 из заседания Совета по этике при Минздраве России от 23 ноября 2021 г. Протокол исследования был также одобрен локальными этическими комитетами каждого из участвующих клинических центров.

Таганов Алексей Викторович – д-р мед. наук, профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5056-374X>. E-mail: matiss87177@yandex.ru

Белый Петр Александрович – канд. мед. наук, старший лаборант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета⁵; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5998-4874>. E-mail: pbely@ncpharm.ru

Горелов Александр Васильевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заместитель директора по научной работе¹, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета⁵; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9257-0171>. E-mail: zdn@pcr.ru

Пушкар Дмитрий Юрьевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой урологии²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6096-5723>. E-mail: pushardm@mail.ru

Цели исследования

1. Оценить безопасность, переносимость и фармакокинетические параметры препарата молнупиравир (капсулы) у здоровых добровольцев.

2. Оценить эффективность и безопасность применения молнупиравира (капсулы) на фоне патогенетической и симптоматической терапии в сравнении со стандартной терапией у амбулаторных пациентов с COVID-19.

Материал и методы

Пациенты и дизайн исследования

Исследование проходило в 2 этапа с 01.12.2021 по 11.03.2022 на базе 12 исследовательских центров на территории Российской Федерации.

Исследовательский центр I этапа клинического исследования – ГБУЗ ЯО «Клиническая больница № 3» (150007, г. Ярославль, ул. Маяковского, 61).

Исследовательские центры II этапа клинического исследования:

1) ГБУЗ ЯО «Клиническая больница № 3» (150007, г. Ярославль, ул. Маяковского, 61);

2) ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения г. Москвы» (127206, г. Москва, ул. Вучетича, 21);

3) ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» (430005, г. Саранск, ул. Большевикская, 68);

4) ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Высоковольная, 9);

5) ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112);

6) ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России (214019, г. Смоленск, ул. Крупской, 28);

7) ООО «Уромед» (214031, г. Смоленск, ул. Маршала Соколовского, 18/1);

8) ООО «Госпиталь ОрКли» (199178, г. Санкт-Петербург, Средний пр-кт В.О., 48А, пом. 20Н);

9) ООО «Профессорская клиника» (614070, г. Пермь, ул. Дружбы, 15А);

¹ ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора; 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3А, Российская Федерация

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

³ ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»; 430005, г. Саранск, ул. Большевикская, 68, Российская Федерация

⁴ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России; 127994, г. Москва, Рахмановский пер., 3, Российская Федерация



10) ООО «Аврора МедФорт» (194156, г. Санкт-Петербург, ул. Новороссийская, 28–2А, пом. 2-Н);

11) ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» (214006, г. Смоленск, ул. Фрунзе, 40);

12) ОБУЗ «Ивановская клиническая больница» (153000, г. Иваново, ул. Любимова, 1).

I этап исследования предусматривал нерандомизированный когортный дизайн с включением 2 когорт по 6 здоровых добровольцев в каждой:

- 1-я когорта – прием 800 мг Эсперавира (капсулы) однократно;
- 2-я когорта (6 человек) – прием 800 мг Эсперавира (капсулы) двукратно с интервалом 12 часов (всего 2 дозы по 800 мг).

II этап исследования предусматривал рандомизированный сравнительный дизайн. Пациенты мужского и женского пола ($n=240$) в возрасте от 18 до 80 лет включительно с COVID-19, соответствующие критериям включения и не соответствующие критериям невключения, рандомизировались в 2 группы в соотношении 1:1:

- 1-я группа получала исследуемый препарат молнупиравир (Эсперавир®, ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) в капсулах по 800 мг 2 раза в день с интервалом 12 ± 2 часа в течение 5 дней на фоне патогенетической и симптоматической терапии, представленной в ВМР, действующих на момент проведения исследования (в начале исследования – 13-я версия^{VII}, с 27.12.2021 – 14-я версия^{VIII};
- 2-я группа получала противовирусную, патогенетическую и симптоматическую терапию в соответствии с ВМР, действующими на момент проведения исследования (13-я или 14-я версия)^I.

Рандомизация пациентов осуществлялась посредством интерактивной онлайн-системы рандомизации (англ. interactive web randomization system, IWRS), встроенной в электронную индивидуальную регистрационную карту. Данное исследование было открытым, поэтому и пациент, и врач-исследователь знали, какую терапию получал пациент.

Критерии включения для II этапа исследования:

1. Наличие подписанной и датированной пациентом формы информированного согласия.

2. Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 80 лет включительно на момент подписания формы информированного согласия.

3. Подтвержденный случай COVID-19 на момент скрининга: положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот или антигена SARS-CoV-2 с применением иммунохроматографического анализа (могут быть учтены результаты анализа по определению SARS-CoV-2, полученные в течение не более 5 дней до рандомизации, при наличии подтверждающей документации).

4. Легкое или среднетяжелое течение инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

5. Наличие на момент скрининга и рандомизации как минимум одного из следующих симптомов, характерных для COVID-19: заложенность носа или насморк, боль в горле, одышка или затрудненное дыхание при минимальной физической нагрузке, кашель, утомляемость, боль в мышцах или во всем теле, головная боль, озноб, лихорадка (температура тела $>38^{\circ}\text{C}$), тошнота, рвота, диарея, потеря обоняния (аносмия), потеря вкусовой чувствительности (агевзия).

6. Начало заболевания (появление первого симптома) не более 5 дней до рандомизации (оценка проводилась только на 1-м визите).

7. Пациент согласен и способен принимать пероральные лекарственные препараты.

8. Согласие пациента использовать надежные методы контрацепции (половой покой, использование презерватива в сочетании со спермицидом) на протяжении всего исследования и в течение 3 недель после его окончания. В исследовании также могли принять участие женщины, неспособные к деторождению (в анамнезе: гистерэктомия, перевязка маточных труб, бесплодие, менопауза более 2 лет), а также мужчины с бесплодием или перенесенной вазэктомией в анамнезе.

Критерии невключения для II этапа исследования: гиперчувствительность к компонентам исследуемого препарата; применение фавипиравира в течение 7 дней до скрининга; потребность в применении препаратов из списка запрещенной терапии; необходимость госпитализации на момент скрининга или ожидаемая госпитализация по поводу COVID-19 в течение 48 часов после рандомизации; наличие критериев тяжелого и крайне тяжелого течения заболевания на момент скрининга; вакцинация в течение менее 4 недель до скрининга; наличие в течение 6 месяцев до скрининга вероятного или подтвержденного случая COVID-19 среднетяжелого течения; наличие вероятного или

^I Препараты стандартной терапии (группа препарата сравнения) – в соответствии с ВМР, версия 14 (27.12.2021), действующими на момент проведения исследования (умифеновир, фавипиравир, ремдесивир).



подтвержденного случая COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения в анамнезе; пациенты с хроническими заболеваниями почек, находящиеся на диализе или со скоростью клубочковой фильтрации < 30 мл/мин на момент скрининга; наличие ВИЧ-инфекции, сифилиса, гепатитов В и/или С в анамнезе; переливание компонентов крови в течение 7 дней до скрининга; алкогольная, фармакологическая и/или наркотическая зависимость в анамнезе и/или на момент скрининга; шизофрения, шизоаффективное расстройство, биполярное расстройство или другая психическая патология в анамнезе или подозрение на ее наличие на момент скрининга; беременность.

II этап исследования состоял из семи визитов:

- Визит 0 (скрининг, не более 48 часов);
- Визит 1 (рандомизация, день 1)*;
- Визит 2 (день 6–7);
- Визит 3 (день 11–12);
- Визит 4 (день 14–15)**;
- Визит 5 (день 21 ± 1)**;
- Визит 6 (завершение исследования, день 28 ± 1)**.

Критерии оценки эффективности

Первичный критерий эффективности – доля пациентов с переходом течения COVID-19 в более тяжелую степень по сравнению с исходным состоянием к Визиту 4. Оценка тяжести пациента на скрининге и в ходе лечения проводилась в соответствии с BMR, версия 14 (27.12.2021).

Вторичные критерии эффективности:

- динамика клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения (табл. 1);
- доля пациентов с ухудшением клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения на ≥ 1 категорию и с достижением категорий 0 и 1 к Визитам 2, 3 и 4;
- доля пациентов с отрицательным анализом РНК SARS-CoV-2 к Визитам 2, 3 и 4;
- оценка выраженности симптомов к Визитам 2–6 по шкале оценки основных симптомов COVID-19^{IX}. Оценивались такие симптомы, как заложенность носа или насморк, боль в горле, одышка или затрудненное дыхание при нагрузках, кашель, утомляемость, боль в мышцах или

во всем теле, головная боль, озноб, лихорадка (температура тела > 38 °C), тошнота, рвота за последние 24 часа, диарея (жидкий или водянистый стул) за последние 24 часа, обоняние за последние 24 часа, вкусовая чувствительность за последние 24 часа.

Оценка состояния пациента проводилась врачом-исследователем по категориальной порядковой шкале клинического улучшения на основании самочувствия пациента, результатов анализов по определению РНК SARS-CoV-2 и необходимости кислородной поддержки, соответствующей дню наблюдения. Под переходом в более тяжелую степень тяжести понимали переход от легкой к средней и от средней к тяжелой степени заболевания при оценке параметров по BMR. Ухудшение по шкале клинического статуса трактовали как увеличение в баллах состояния согласно Шкале клинического состояния пациента с COVID-19 (табл. 2).

Статистический анализ

Для проведения анализа использовались следующие популяции:

1. Популяция ITT (англ. Intent-To-Treat): пациенты, которые получили хотя бы одну дозу препарата в исследовании и для которых имеются данные в отношении течения заболевания COVID-19 после Визита 1.

2. Популяция пациентов, завершившая исследование согласно Протоколу (англ. per protocol, PP): пациенты, завершившие исследование в соответствии с Протоколом исследования.

3. Популяция безопасности: пациенты, которые получили хотя бы одну дозу препарата исследования и для которых есть оценка состояния и/или нежелательных явлений хотя бы для одной временной точки после применения. Если исследуемый препарат не был принят добровольцем/пациентом, его данные не включались в статистический анализ, однако представлялись в итоговом отчете исследования.

Для анализа первичного и вторичных показателей эффективности использовалось межгрупповое сравнение долей при помощи двустороннего варианта точного теста Фишера (или двустороннего варианта критерия χ^2 , в случае если все ожидаемые значения в ячейках таблицы

* Визит 1 мог совпадать с Визитом 0. Если Визит 1 и Визит 0 совпадали, то физикальный осмотр, оценка жизненно важных показателей, регистрация сопутствующей терапии, пульсоксиметрия с измерением SpO_2 , оценка выраженности симптомов по шкале симптомов COVID-19 повторно не проводились, оценка критериев включения и невключения выполнялась непосредственно перед рандомизацией, а критерии исключения оценивались после применения препарата.

** Визит мог быть проведен как очно, так и посредством телефонного звонка. В случае проведения визита посредством телефонного звонка и при наличии положительного анализа РНК SARS-CoV-2 на предыдущем визите осуществлялся выезд медицинского персонала для отбора мазка из носоглотки и/или ротоглотки для проведения анализа РНК SARS-CoV-2.

**Таблица 1.** Категориальная порядковая шкала клинического улучшения течения COVID-19

Состояние пациента	Описание	Категория
Неинфицированный	Отсутствуют клинические и вирусологические признаки инфекции	0
Амбулаторный	Отсутствуют ограничения деятельности	1
	Ограничения деятельности	2
Госпитализирован	Кислородная терапия отсутствует	3
легкое течение заболевания	Оксигенация с помощью маски или назальной канюли	4
тяжелое течение заболевания	Неинвазивная вентиляция или высокопоточная оксигенация	5
	Интубация или механическая вентиляция	6
	Механическая вентиляция + дополнительная поддержка органов – вазопрессоры, заместительная почечная терапия, экстракорпоральная мембранная оксигенация	7
Умерший	Смерть	8

Таблица 2. Шкала клинического состояния пациента с COVID-19

Статус пациента	Описание	Оценка
Отсутствие инфекции	Отсутствие клинических проявлений и лабораторного подтверждения инфекции COVID-19	0
Амбулаторный	Отсутствие клинических проявлений, есть лабораторное подтверждение инфекции COVID-19	1
	Есть клинические проявления, нет ограничений повседневной активности	2
	Есть клинические проявления, повседневная активность ограничена	3
Госпитальный	Оксигенотерапия не требуется	4
	Требуется оксигенотерапия (маска, носовые канюли)	5
Госпитальный, тяжелое течение	Неинвазивная вентиляция или высокопоточная оксигенация	6
	Интубация и ИВЛ, $pO_2/FiO_2 \geq 150$ или $SpO_2/FiO_2 \geq 200$	7
	ИВЛ, $pO_2/FiO_2 < 150$ ($SpO_2/FiO_2 < 200$) или применение вазопрессоров	8
	ИВЛ, $pO_2/FiO_2 < 150$ + лечение органной недостаточности (вазопрессоры, экстракорпоральная мембранная оксигенация, заместительная почечная терапия)	9
Смерть	Летальный исход	10

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

сопряженности для данного анализа составляли 5 и более). Доля пациентов с переходом течения COVID-19 в более тяжелую степень по сравнению с исходным состоянием к Визиту 4 представлена с двусторонним 95% доверительным интервалом (ДИ) по группам лечения. Приведена разница в долях между группами лечения и 95% ДИ для разницы в долях, рассчитанный по методу Ньюкомба – Вилсона. Доказательством гипотезы превосходства терапии препаратом молнупиравир (капсулы) над стандартной терапией служило установление статистически значимого различия в долях пациентов с переходом течения COVID-19 в более тяжелую степень по сравнению с исходным состоянием к Визиту 4 между группами терапии исследуемым препаратом и стандартной терапией. Для оценки вторичных показателей эффективности, представленных порядковыми величинами, использованы непараметрические методы анализа: для сравнения показателей между группами – критерий Манна – Уитни, для оценки динамики показателя внутри каждой группы – критерий Фридмана для нескольких зависимых переменных, для сравнения между начальной и конечной точкой внутри каждой группы – критерий Вилкоксона для двух зависимых переменных. Для анализа также применяли точный тест Фишера или критерий χ^2 , в случае если все ожидаемые значения в ячейках таблицы сопряженности для данного анализа составляли 5 и более. Для сравнения между группами непрерывных количественных показателей использован t-критерий Стьюдента или критерий Манна – Уитни (в зависимости от принятого заключения о характере распределения), а между начальной и конечной точкой оценки внутри каждой группы – парный t-критерий или критерий Вилкоксона для двух зависимых переменных (в зависимости от принятого заключения о характере распределения). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Анализ первичных и вторичных параметров эффективности проводился в популяции ИТТ (основной анализ) и в популяции РР (дополнительный анализ).

Для всех показателей безопасности и переносимости, собранных в ходе исследования, представлена описательная статистика (средние значения, показатели разброса, частота, медиана, квартили, минимальные и максимальные значения или абсолютные частоты (количество наблюдений), относительные частоты (проценты) и 95% ДИ). Сравнение групп по частотным показателям проводилось с помощью точного критерия Фишера либо критерия χ^2 в зависимости от ожидаемого



значения в ячейках таблицы сопряженности. Для количественных результатов лабораторных исследований сравнение между группами на соответствующих визитах проводили при помощи t-критерия Стьюдента либо критерия Манна – Уитни (в зависимости от характера распределения количественных показателей). Для сравнения между начальной и конечной точкой применялся критерий Вилкоксона для связанных групп. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Оценка безопасности, переносимость и фармакокинетические параметры препарата молнупиравир у здоровых добровольцев

Поскольку результаты I этапа исследования показали высокий профиль безопасности и хорошую переносимость различных доз препарата, и в ходе I этапа не было выявлено критериев остановки клинического исследования, а фармакокинетический профиль препарата Эсперавир® показал сравнимые результаты с данными научных исследований [22] и официальными данными, включенными в инструкцию к оригинальному препарату Лагеврио[®]^x, был осуществлен переход ко II этапу исследования, на котором оценивались эффективность и безопасность молнупиравира по сравнению со стандартной терапией у амбулаторных пациентов с COVID-19 в клинической практике.

Оценка эффективности применения препарата молнупиравир на фоне патогенетической и симптоматической терапии в сравнении со стандартной терапией у амбулаторных пациентов с COVID-19

На II этапе исследования процедуру скрининга прошли 246 пациентов, из них были рандомизированы 240 пациентов: 120 для получения молнупиравира и 120 для получения стандартной терапии. Группы были сопоставимы по демографическим, антропометрическим и клиническим характеристикам (табл. 3). Отметим, что 70,0% (168/240) пациентов, включенных в исследование, имели сопутствующие заболевания, наиболее частыми из них были ожирение II степени и выше, артериальная гипертензия (более 30% пациентов), которые являются факторами риска тяжелого течения COVID-19.

Полученные данные говорят о высокой эффективности применения препарата молнупиравир и значимых преимуществах по сравнению со стандартной терапией в отношении скорости улучшения клинического состояния пациентов.

Количество пациентов с переходом течения COVID-19 в более тяжелую степень к 14–15-му дню исследования

Результаты исследования первичной конечной точки (количество пациентов с переходом течения COVID-19 в более тяжелую степень к Визиту 4) показали, что курс терапии лекарственным препаратом молнупиравир в течение 5 дней приводил к уменьшению (в 4 раза) количества пациентов, у которых через 2 недели после начала лечения наблюдалось ухудшение течения заболевания, по сравнению с группой, получавшей только стандартную терапию COVID-19 (2,5 и 10,0% соответственно, $p = 0,0149$) (рис. 1). Поскольку период проведения исследования пришелся на конец 2021 – начало 2022 г., можно предположить, что часть пациентов в обеих группах были инфицированы вариантом Дельта SARS-CoV-2, который характеризуется высокой частотой госпитализации и риском развития осложнений [23].

95% ДИ для доли пациентов с переходом течения COVID-19 в более тяжелую степень по сравнению с исходным состоянием к Визиту 4 в группе приема препарата молнупиравир составил 0,0065–0,0768, в группе стандартной терапии – 0,055–0,1716. Разница в долях между группами препарата молнупиравир и группой стандартной терапии была 0,075 (7,5%), 95% ДИ 0,0064–0,1490.

Изменения клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения

Изменение (ухудшение или улучшение) клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения оценивали у пациентов на 2, 3 и 4-м визитах, что соответствовало 6–7, 11–12 и 14–15-му дням наблюдения. Оценка проводилась по количеству пациентов (в %), которые достигли изменений по трем параметрам: достижение категории 0 (отсутствие вирусологических и клинических признаков инфекции) и достижение категории 1 (амбулаторный пациент без ограничения деятельности). Результаты по оценке изменения клинического статуса показаны в табл. 4. По результатам оценки ни у одного пациента в группе молнупиравира не наступило клиническое ухудшение к 6–7-му дню исследования. Было показано также, что в группе молнупиравира в 3 раза больше пациентов (19,2%, 23/120) достигли полного выздоровления (категория 0) уже через неделю от начала терапии по сравнению с группой стандартной терапии (6,7%, 8/120), разница в достижении эффекта статистически значима ($p = 0,0039$). К 11-му дню наблюдения более чем у половины пациентов в группе

**Таблица 3.** Исходные демографические, антропометрические и клинические характеристики пациентов

Характеристика	Молнупиравир (n = 120)	Стандартная терапия (n = 120)	Все пациенты (n = 240)
Возраст, годы (диапазон)	42,4 (18–77)	44,7 (18–74)	43,5 (18–77)
Мужской пол, n (%)	50 (41,6)	42 (35,0)	92 (38,3)
ИМТ, кг/м ² (диапазон)	27,4 (18–51)	28,0 (18–35)	27,7 (18–51)
Сопутствующие заболевания/состояния*, n (%)	85 (70,8)	84 (70,0)	169 (70,4)
Бронхиальная астма, n (%)	5 (4,5)	3 (2,5)	8 (3,5)
Хронический бронхит, n (%)	5 (4,5)	2 (1,7)	7 (3,0)
Гипертензия, n (%)	41 (36,9)	39 (32,8)	80 (34,8)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	4 (3,6)	1 (0,8)	5 (2,7)
Ожирение, n (%)	36 (32,4)	42 (35,3)	78 (33,9)
Хронический гастрит, n (%)	3 (2,7)	2 (1,7)	5 (2,8)
Хронический пиелонефрит, n (%)	3 (2,7)	4 (3,3)	7 (3,0)
Менопауза, n (%)	3 (2,7)	6 (5,0)	9 (3,9)

*Кроме указанных в таблице были выявлены следующие сопутствующие заболевания с частотой 3 и менее для всей популяции пациентов: варикозная болезнь вен (1), гиперхолестеринемия (1), дуоденальная язва (1), железодефицитная анемия (2), ишемическая кардиомиопатия (1), кардиомиопатия (1), катаракта (1), кишечный дивертикул (1), лейомиома матки (2), миопия (1), нарушение толерантности к глюкозе (1), остеохондроз (1), дегенеративное заболевание позвоночника (1), подагра (1), аллергический ринит (1), сезонный аллергический ринит (1), сахарный диабет 1-го типа (1), сосудистое нарушение сетчатки (1), ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения (2), постхолецистэктомический синдром (1), хроническая обструктивная болезнь легких (1), хронический синусит (1), хронический калькулезный холецистит (2), эссенциальная гипертензия (3)

молнупиравира отсутствовали клинические и вирусологические признаки инфекции.

Количество пациентов с отрицательным результатом ПНК SARS-CoV-2

Результаты исследования показали, что в группе пациентов, получавших препарат молнупиравир, элиминация вируса регистрировалась в более ранние сроки, чем в группе стандартной терапии. В популяции ИТГ к 6–7-му дню наблюдения в группе молнупиравира элиминация вируса наблюдалась у 71,7% (86/120) пациентов, в группе стандартной терапии – у 58,3% (70/120) (рис. 2). Разница в динамике элиминации вируса между группами была статистически значимой ($p=0,030$). Сокращение сроков элиминации вируса SARS-CoV-2 в группе молнупиравира приводило к более быстрому исчезновению симптомов инфекционного заболевания и снижало риски развития осложнений COVID-19.

Оценка выраженности симптомов заболевания по шкале оценки основных симптомов COVID-19

В результате сравнительного анализа статистически значимые различия между исследуемыми

группами были выявлены по частоте пациентов с различной степенью выраженности симптома «кашель» к 11–12-му дню наблюдения ($p=0,0120$). В группе молнупиравира у 90,0% (108/120) пациентов симптом «кашель» отсутствовал к 11–12-му

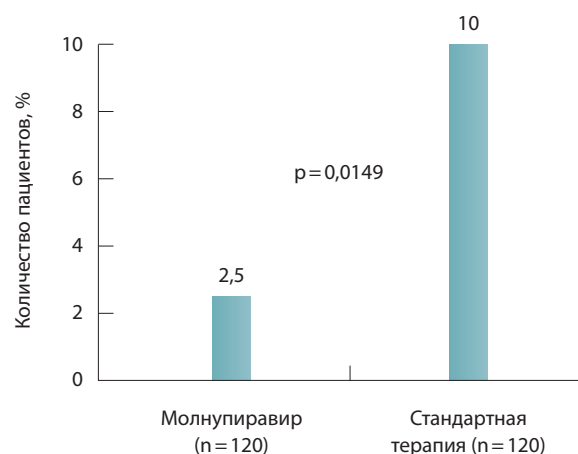


Рис. 1. Количество (%) пациентов с переходом течения COVID-19 в более тяжелую форму болезни на 14–15-й день наблюдения (ИТГ-анализ)

**Таблица 4.** Количество пациентов (%) с изменением клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения (ITT-анализ)

Показатель	Достижение категории 0 (полное выздоровление)	Достижение категории 1 и менее (отсутствие клинических проявлений, есть лабораторное подтверждение инфекции COVID-19)
МОЛ		
день 0* С	–	–
значение <i>p</i>		
МОЛ	19,17	22,50
день 6–7 С	6,67	11,67
значение <i>p</i>	0,0039	0,0258
МОЛ	57,50	60,83
день 11–12** С	43,33	44,17
значение <i>p</i>	0,0282	0,0097
МОЛ	80,83	82,50
день 14–15 С	75,83	75,83
значение <i>p</i>	0,3472	0,2035

МОЛ – молнупиравир, С – стандартная терапия

* Отсутствуют данные на день 0. Начало терапии. Исходная точка оценки клинического статуса

** Окончание терапии

дню (108/120), а в группе стандартной терапии подобный результат не наблюдался ($p=0,012$). Статистически значимые различия между исследуемыми группами были выявлены и в отношении частоты пациентов с различной степенью выраженности симптома «обоняние за последние 24 часа» к 6–7-му дню наблюдения ($p=0,0486$). В группе препарата молнупиравира количество пациентов, у которых обоняние не изменилось к 6–7-му дню наблюдения, составило 75,0% (90/120), а с полным отсутствием обоняния – 1,7% (2/120). В группе стандартной терапии доля пациентов, у которых обоняние не изменилось к 6–7-му дню наблюдения, составила 64,2% (77/120), с полным отсутствием обоняния – 7,5% (9/120). Кроме того, статистически значимые различия между исследуемыми группами были выявлены по удельному весу пациентов с различной степенью выраженности симптома «вкусовая чувствительность за последние 24 часа» к 6–7-му дню наблюдения ($p=0,0423$). В группе приема препарата молнупиравир количество пациентов, у которых вкус не изменился к 6–7-му

дню, составило 94,2% (113/120), в то время как в группе стандартной терапии – 85,0% (102/120). Таким образом, применение молнупиравира ускоряет облегчение основных симптомов заболевания и улучшает общее состояние пациентов.

Оценка безопасности применения препарата Эсперавир® на фоне патогенетической и симптоматической терапии в сравнении со стандартной терапией у амбулаторных пациентов с COVID-19

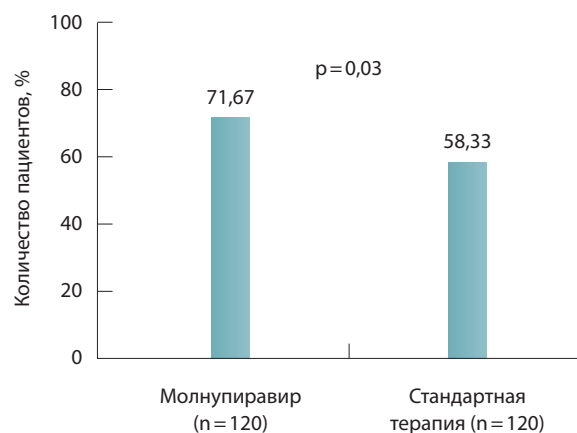
Частота пациентов с зарегистрированными случаями нежелательных явлений составила 16,7% (40/240). Всего у 40 пациентов отмечалось 52 нежелательных явления. Их частота в группах молнупиравира и в группе стандартной терапии была сопоставима. Наиболее частыми нежелательными явлениями среди пациентов обеих групп были повышение уровня аланинаминотрансферазы – 4,6% (11/240) и аспаратаминотрансферазы – 3,75% (9/240), диарея – 5,4% (13/240), тошнота – 2,9% (7/240). Все нежелательные явления имели транзиторный характер и не требовали отмены терапии.

Серьезных нежелательных явлений, связанных с исследуемым препаратом, не наблюдалось.

Таким образом, результаты исследования показали, что терапия препаратом Эсперавир® характеризуется благоприятным профилем безопасности.

Обсуждение

Молнупиравир – один из перспективных препаратов этиотропной терапии для пациентов с COVID-19 в связи с доказанной эффективностью и безопасностью. Это позволяет назначать его пациентам с сопутствующими заболеваниями и большой лекарственной нагрузкой, а также

**Рис. 2.** Количество (%) пациентов с отрицательным результатом РНК SARS-CoV-2 к 6–7-му дню наблюдения (ITT-анализ)



больным, получающим симптоматическое лечение состояний, сопровождающих основное заболевание. Кроме того, назначение молнупиравира обосновано для предотвращения прогрессирования заболевания до более тяжелой формы [17, 20].

В настоящей статье представлены результаты клинического исследования российского препарата Эсперавир® в пероральной лекарственной форме (капсулы) у амбулаторных пациентов с легким и среднетяжелым течением COVID-19 в сравнении со стандартной терапией, рекомендованной в России [10]. По результатам клинического исследования с участием 240 амбулаторных пациентов с COVID-19 легкого и среднетяжелого течения из 12 российских центров, применение молнупиравира в течение 5 дней в дозе 800 мг 2 раза в сутки приводило к снижению в 4 раза риска ухудшения течения заболевания ко 2-й неделе исследования по сравнению со стандартной терапией. Необходимо отметить, что около 70% пациентов, принимавших участие в исследовании, имели сопутствующие заболевания (в основном ожирение II степени и выше и артериальную гипертензию).

Важным показателем для прогнозирования течения COVID-19 служит скорость элиминации вируса. У 71,7% пациентов, получавших молнупиравир, РНК SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки и/или ротоглотки не определялась уже на 6–7-й день от начала терапии, в то время как в группе сравнения такого эффекта удалось достичь лишь у 58,33% больных. У 19,2% (23/120) пациентов из группы молнупиравира к 6–7-му дню удалось достичь полного клинического выздоровления. В группе стандартной терапии излечение к этому моменту было зарегистрировано лишь у 5,8% (7/120).

Лечение COVID-19 с применением молнупиравира приводило также к значимому снижению по сравнению со стандартной терапией частоты и выраженности таких симптомов заболевания, как кашель, изменение обоняния и вкусовой чувствительности за последние 24 часа, уже через 6–7 дней от начала терапии. Полученные данные говорят о значимых преимуществах молнупиравира по сравнению со стандартной терапией в отношении динамики исчезновения симптомов COVID-19, снижения вирусной нагрузки, улучшения состояния пациентов и их клинического статуса. Терапия молнупиравиром хорошо переносилась, большинство нежелательных явлений были легкой степени тяжести, случаев отмены терапии или изменения дозы исследуемого препарата

в связи с развитием нежелательных явлений зарегистрировано не было.

Целый ряд иностранных исследователей продемонстрировали клиническую эффективность терапии молнупиравиром по сравнению с группами больных COVID-19, для лечения которых были использованы другие противовирусные препараты либо применялась только патогенетическая и симптоматическая терапия [17, 24–26]. Результаты проведенного российского исследования показали, что по эффективности и безопасности препарат Эсперавир® сравним с препаратами с тем же действующим веществом, выпускаемыми зарубежными производителями, что служит обоснованием для включения препарата Эсперавир® в схемы этиотропной терапии COVID-19. Ограничение исследования – короткие сроки, сроки исследования в период смены циркулирующих геновариантов – с дельты на омикрон.

Заключение

Результаты проведенного клинического исследования «Открытое двухэтапное многоцентровое исследование по оценке основных фармакокинетических параметров, безопасности, а также эффективности в отношении COVID-19 лекарственного препарата молнупиравир (Эсперавир®, ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия), капсулы, у взрослой популяции» показали преимущество терапии препаратом Эсперавир® над стандартной терапией у амбулаторных пациентов с легким и среднетяжелым течением COVID-19 в отношении снижения риска прогрессирования заболевания до более тяжелой формы и госпитализации, скорости элиминации вируса, динамики уменьшения степени выраженности симптомов инфекционного заболевания, улучшения общего состояния пациентов и их клинического статуса, уменьшения рисков развития осложненного течения COVID-19 как у пациентов без факторов риска прогрессирования COVID-19, так и их имеющих до тяжелой формы заболевания. Результаты исследования продемонстрировали благоприятный профиль безопасности препарата Эсперавир® при его применении у пациентов с COVID-19. Полученные данные свидетельствуют о клинической целесообразности назначения Эсперавира пациентам с сопутствующими заболеваниями и большой лекарственной нагрузкой, а также больным, получающим симптоматическое лечение состояний, сопровождающих основное заболевание, для предотвращения прогрессирования заболевания до более тяжелой формы. ©



Дополнительная информация

Финансирование

Исследование проводилось при поддержке фармацевтической компании «ПРОМОМЕД РУС», Россия. Влияния на анализ и оценку результатов исследования фармацевтическая компания не оказывала.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Н.Ю. Пшеничная – разработка дизайна проекта, формирование групп пациентов, набор клинического материала, анализ и интерпретация результатов, написание текста; Х.Г. Омарова – сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста; Л.А. Балыкова – разработка дизайна клинической части исследования, анализ и интерпретация результатов, написание и редактирование текста;

К.Я. Заславская – анализ результатов, статистическая обработка данных, написание и редактирование текста; Д.Н. Земсков – анализ клинико-лабораторных результатов исследования, статистическая обработка данных, написание и редактирование текста; А.В. Таганов – сбор и обработка материала, анализ и интерпретация результатов исследования; П.А. Белый – анализ результатов, написание текста; А.В. Горелов – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация результатов исследования, редактирование текста; Д.Ю. Пушкарёв – 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 добросовестностью всех частей работы.

¹World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. Available from: <https://covid19.who.int>.

²World Health Organization. Therapeutics and COVID-19: living guideline [Internet]. 2022 Apr 22. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/353403/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.3-eng.pdf?sequence=1>.

³Министерство здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Временные методические рекомендации [Интернет]. Версия 15 (22.02.2022). Доступно на: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf.

⁴Министерство здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Временные методические рекомендации [Интернет]. Версия 16 (18.08.2022). Доступно на: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/BMP_COVID-19_V16.pdf.

⁵Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. Regulatory approval of Lagevrio (molnupiravir). Information for healthcare professionals and the public about Lagevrio [Internet]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-lagevrio-molnupiravir>.

⁶Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция к препарату молнупиравир (Эсперавир®) [Интернет]. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=62a879e9-2c06-4028-8a58-5bac4e01d9ef/.

⁷Министерство здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Временные методические рекомендации [Интернет]. Версия 13 (14.10.2021). Доступно на: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf>.

⁸Министерство здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Временные методические рекомендации [Интернет]. Версия 14 (27.12.2021). Доступно на: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/BMP_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf.

⁹United States Food & Drug Administration. Assessing COVID-19-Related Symptoms in Outpatient Adult and Adolescent Subjects in Clinical Trials of Drugs and Biological Products for COVID-19 Prevention or Treatment, Guidance for Industry [Internet]. 2020 Sept. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/assessing-covid-19-related-symptoms-outpatient-adult-and-adolescent-subjects-clinical-trials-drugs>.

¹⁰Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция к препарату молнупиравир (Легеврио) [Интернет]. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c8fcb51e-206b-4910-9e70-c5158523c633/.

Список литературы / References

- Li X, Wang Y, Agostinis P, Rabson A, Melino G, Carafoli E, Shi Y, Sun E. Is hydroxychloroquine beneficial for COVID-19 patients? *Cell Death Dis.* 2020;11(7):512. doi: 10.1038/s41419-020-2721-8.
- Мирзаев КБ, Сычёв ДА. Изменение позиции по применению гидроксихлорохина для профилактики и лечения COVID-19. *Качественная Клиническая Практика.* 2020;(45):90–91. doi: 10.37489/2588-0519-2020-54-90-91. [Mirzaev KB, Sychev DA. [Change of opinion on the use of hydroxychloroquine for COVID-19 treatment and prevention]. *Good Clinical Practice.* 2020;(45):90–91. Russian. doi: 10.37489/2588-0519-2020-54-90-91.]
- RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2020;396(10259):1345–1352. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32013-4.
- Alhumaid S, Mutair AA, Alawi ZA, Alhmeed N, Zaidi ARZ, Tobaiqy M. Efficacy and Safety of Lopinavir/Ritonavir for Treatment of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Trop Med Infect Dis.* 2020;5(4):180. doi: 10.3390/tropicalmed5040180.
- Lamontagne F, Agarwal A, Rochweg B, Siemieniuk RA, Agoritsas T, Askie L, Lytvyn L, Leo YS, Macdonald H, Zeng L, Amin W, da Silva ARA, Aryal D, Barragan FAJ, Bausch FJ, Burhan E, Calfee CS, Cecconi M, Chacko B, Chanda D, Dat VQ, De Sutter A, Du B, Freedman S, Geduld H, Gee P, Gotte M, Harley N, Hashimi M, Hunt B, Jehan F, Kabra SK, Kanda S, Kim YJ, Kissoon N, Krishna S, Kuppalli K, Kwizera A, Lado Castro-Ribal M, Lisboa T, Lodha R, Mahaka I, Manai H, Mendelson M, Migliori GB, Mino G, Nsutebu E, Preller J, Pshenichnaya N, Qadir N, Relan P, Sa-
bzwari S, Sarin R, Shankar-Hari M, Sharland M, Shen Y, Ranganathan SS, Souza JP, Stegemann M, Swanson R, Ugarte S, Uyeki T, Venkatapuram S, Vuyiseka D, Wijewickrama A, Tran L, Zeraatkar D, Bartoszko JJ, Ge L, Brignardello-Petersen R, Owen A, Guyatt G, Diaz J, Kawano-Dourado L, Jacobs M, Vandvik PO. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ.* 2020;370:m3379. doi: 10.1136/bmj.m3379.
- Hung YP, Lee JC, Chiu CW, Lee CC, Tsai PJ, Hsu IL, Ko WC. Oral Nirmatrelvir/Ritonavir Therapy for COVID-19: The Dawn in the Dark? *Antibiotics (Basel).* 2022;11(2):220. doi: 10.3390/antibiotics11020220.
- Painter GR, Natchus MG, Cohen O, Holman W, Painter WP. Developing a direct acting, orally available antiviral agent in a pandemic: the evolution of molnupiravir as a potential treatment for COVID-19. *Curr Opin Virol.* 2021;50:17–22. doi: 10.1016/j.coviro.2021.06.003.



8. Dryden-Peterson S, Kim A, Kim AY, Caniglia EC, Lennes I, Patel R, Gainer L, Dutton L, Donahue E, Gandhi RT, Baden LR, Woolley AE. Nirmatrelvir plus ritonavir for early COVID-19 and hospitalization in a large US health system. medRxiv [Preprint]. 2022:2022.06.14.22276393. doi: 10.1101/2022.06.14.22276393.
9. Yoon JJ, Toots M, Lee S, Lee ME, Ludeke B, Luczo JM, Ganti K, Cox RM, Sticher ZM, Edpuganti V, Mitchell DG, Lockwood MA, Kolykhalov AA, Greninger AL, Moore ML, Painter GR, Lowen AC, Tompkins SM, Fearn R, Natchus MG, Plemper RK. Orally Efficacious Broad-Spectrum Ribonucleoside Analog Inhibitor of Influenza and Respiratory Syncytial Viruses. Antimicrob Agents Chemother. 2018;62(8):e00766-18. doi: 10.1128/AAC.00766-18.
10. Sheahan TP, Sims AC, Zhou S, Graham RL, Pruijssers AJ, Agostini ML, Leist SR, Schäfer A, Dinnon KH 3rd, Stevens LJ, Chappell JD, Lu X, Hughes TM, George AS, Hill CS, Montgomery SA, Brown AJ, Bluemling GR, Natchus MG, Saindane M, Kolykhalov AA, Painter G, Harcourt J, Tamin A, Thornburg NJ, Swanstrom R, Denison MR, Baric RS. An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice. Sci Transl Med. 2020;12(541):eabb5883. doi: 10.1126/scitranslmed.abb5883.
11. Wahl A, Gralinski LE, Johnson CE, Yao W, Kovarova M, Dinnon KH 3rd, Liu H, Madden VJ, Krzystek HM, De C, White KK, Gully K, Schäfer A, Zaman T, Leist SR, Grant PO, Bluemling GR, Kolykhalov AA, Natchus MG, Askin FB, Painter G, Browne EP, Jones CD, Pickles RJ, Baric RS, Garcia JV. SARS-CoV-2 infection is effectively treated and prevented by EIDD-2801. Nature. 2021;591(7850):451–457. doi: 10.1038/s41586-021-03312-w.
12. Abdelnabi R, Foo CS, De Jonghe S, Maes P, Weynand B, Neyts J. Molnupiravir Inhibits Replication of the Emerging SARS-CoV-2 Variants of Concern in a Hamster Infection Model. J Infect Dis. 2021;224(5):749–753. doi: 10.1093/infdis/jiab361.
13. Agostini ML, Pruijssers AJ, Chappell JD, Gribble J, Lu X, Andres EL, Bluemling GR, Lockwood MA, Sheahan TP, Sims AC, Natchus MG, Saindane M, Kolykhalov AA, Painter GR, Baric RS, Denison MR. Small-Molecule Antiviral β -d-N4-Hydroxycytidine Inhibits a Proofreading-Intact Coronavirus with a High Genetic Barrier to Resistance. J Virol. 2019;93(24):e01348-19. doi: 10.1128/JVI.01348-19.
14. Malone B, Campbell EA. Molnupiravir: coding for catastrophe. Nat Struct Mol Biol. 2021;28(9):706–708. doi: 10.1038/s41594-021-00657-8.
15. Khoo SH, Fitzgerald R, Fletcher T, Ewings S, Jaki T, Lyon R, Downs N, Walker L, Tansley-Hancock O, Greenhalf W, Woods C, Reynolds H, Marwood E, Mozgunov P, Adams E, Bullock K, Holman W, Bula MD, Gibney JL, Saunders G, Corkhill A, Hale C, Thorne K, Chiong J, Condie S, Pertinez H, Painter W, Wrixon E, Johnson L, Yeats S, Mallard K, Radford M, Fines K, Shaw V, Owen A, Laloo DG, Jacobs M, Griffiths G. Optimal dose and safety of molnupiravir in patients with early SARS-CoV-2: a Phase I, open-label,

Efficacy and safety of molnupiravir in adult outpatients with COVID-19

N.Yu. Pshenichnaya^{1,2} • Kh.G. Omarova¹ • L.A. Balykova³ • K.Ya. Zaslavskaya³ • D.N. Zemskov³ • A.V. Taganov⁴ • P.A. Belyy⁵ • A.V. Gorelov^{1,5} • D.Yu. Pushkar⁵

Background: One of the basic principles for the treatment of COVID-19 patients is the early initiation of etiotropic therapy. The evidence base for assessment of the efficacy and safety of antivirals for COVID-19 continues to expand with new clinical trials. One of the promising etiotropic medications is molnupiravir.

Aim: To evaluate the efficacy and safety of molnupiravir (Esperavir®) in outpatients with COVID-19.

Materials and methods: This randomized comparative open-label clinical study was conducted from December 1, 2021 to March 11, 2022 in 12 research centers in the Russian Federation. The study involved 240 outpatients with mild and moderate COVID-19. The mean age of patients was 43.5 years; 70.0% (168/240) of the patients had comorbidities, mainly obesity grade $\geq$ II and arterial hypertension. The outpatients were treated with molnupiravir (Esperavir®, "PROMOMED RUS" LLC, Russia) in 4 capsules 200 mg twice daily (every 12 hours), with the single dose being 800 mg and the daily dose 1600 mg. Duration of treatment was 5 days. The patients were followed up for 28 days. The patients in the standard treatment group (n = 120) received antiviral therapy recommended for outpatients by the provisional guidelines effective at the

time of the study. Pathogenetic and symptomatic therapy in both groups was comparable.

Results: The results of the clinical study in 240 outpatients with mild or moderate COVID-19 showed that molnupiravir at a dose of 800 mg twice daily for 5 days significantly reduced (by 4-fold at days 14–15 of the follow-up) the risk of disease progression to more severe course, compared with the standard therapy group (2.5% (3/120) and 10.0% (12/120) of patients; $p=0.0149$.) By days 6–7 of the follow-up, the virus had been eliminated in 71.67% of the patients treated with the study drug and only in 58.3% (70/120) of the patients in the standard therapy group. Complete clinical recovery at days 6–7 was achieved in 19.2% (23/120) of the patients in the molnupiravir group, compared to 5.8% (7/120) in the standard therapy group. Compared to the standard therapy, treatment with molnupiravir also significantly reduced the frequency and severity of the disease symptoms, such as cough and change in odor or taste perception over the last 24 hours, already at 6–7 days after the start of treatment. Molnupiravir treatment was well tolerated, most adverse events were mild. There were no cases of drug withdrawal or dose modification of the study drug due to adverse events.

Conclusion: The results of the clinical study of antiviral agent molnupiravir (Esperavir®) have proven its benefits over standard therapy in outpatients with mild and moderate COVID-19 in terms of the disease worsening risk reduction and hospitalization, the rate of viral elimination, the changes in symptoms severity over time, improvement of the patients' general status and clinical condition and reduction of COVID-19 complications both in patients without and with risk factors for severe COVID-19 outcomes. The results of this study demonstrated a favorable safety profile of molnupiravir in COVID-19 patients.

Key words: molnupiravir, Esperavir®, acute respiratory viral infections, COVID-19

For citation: Pshenichnaya NYu, Omarova KhG, Balykova LA, Zaslavskaya KYa, Zemskov DN, Taganov AV, Belyy PA, Gorelov AV, Pushkar DYu. Efficacy and safety of molnupiravir in adult outpatients with COVID-19. Almanac of Clinical Medicine. 2023;51(2):86–98. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-014.

Received 26 April 2023; revised 07 June 2023; accepted 13 June 2023; published online 20 June 2023



- dose-escalating, randomized controlled study. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76(12):3286–3295. doi: 10.1093/jac/dkab318.
16. Mahase E. Covid-19: Molnupiravir reduces risk of hospital admission or death by 50% in patients at risk, MSD reports. *BMJ.* 2021;375:n2422. doi: 10.1136/bmj.n2422.
 17. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, Martín-Quirós A, Caraco Y, Williams-Diaz A, Brown ML, Du J, Pedley A, Assaid C, Strizki J, Grobler JA, Shamsuddin HH, Tipping R, Wan H, Paschke A, Butterson JR, Johnson MG, De Anda C; MOVE-OUT Study Group. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med.* 2022;386(6):509–520. doi: 10.1056/NEJMoa2116044.
 18. Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literature. *Diabetes Metab Syndr.* 2021;15(6):102329. doi: 10.1016/j.dsx.2021.102329.
 19. Syed YY. Molnupiravir: First Approval. *Drugs.* 2022;82(4):455–460. doi: 10.1007/s40265-022-01684-5.
 20. Петров ВА, Потапов АЛ, Ледовская ТИ, Таганов АВ. Опыт применения новых противовирусных препаратов у коморбидных пациентов в условиях пандемии. *FOCUS Эндокринология.* 2022;(1):8–14. doi: 10.47407/ef2022.3.1.p012. [Petrov VA, Potapov AL, Ledovskaya TI, Taganov AV. [Experience with the application of novel antiviral drugs in patients with comorbidities during the pandemic]. *FOCUS Endocrinology.* 2022;(1):8–14. doi: 10.47407/ef2022.3.1.p012.]
 21. Zou R, Peng L, Shu D, Zhao L, Lan J, Tan G, Peng J, Yang X, Liu M, Zhang C, Yuan J, Wang H, Li S, Lu H, Zhong W, Liu Y. Antiviral Efficacy and Safety of Molnupiravir Against Omicron Variant Infection: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Front Pharmacol.* 2022;13:939573. doi: 10.3389/fphar.2022.939573.
 22. Lee CC, Hsieh CC, Ko WC. Molnupiravir-A Novel Oral Anti-SARS-CoV-2 Agent. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(11):1294. doi: 10.3390/antibiotics10111294.
 23. Shiehzadegan S, Alaghemand N, Fox M, Venketaraman V. Analysis of the Delta Variant B.1.617.2 COVID-19. *Clin Pract.* 2021;11(4):778–784. doi: 10.3390/clinpract11040093.
 24. Whitley R. Molnupiravir – A Step toward Orally Bioavailable Therapies for Covid-19. *N Engl J Med.* 2022;386(6):592–593. doi: 10.1056/NEJM2117814.
 25. Arribas JR, Bhagani S, Lobo SM, Khaertynova I, Mateu L, Fishchuk R, Park WY, Hussein K, Kim SW, Ghosn J, Brown ML, Zhang Y, Gao W, Assaid C, Grobler JA, Strizki J, Vesnesky M, Paschke A, Butterson JR, De Anda C, the MOVE-IN study group. Randomized trial of molnupiravir or placebo in patients hospitalized with COVID-19. *NEJM Evid.* 2022;1(2):EVIDoa2100044. doi: 10.1056/EVIDoa2100044.
 26. Mali KR, Eerike M, Raj GM, Bisoi D, Priyadarshini R, Ravi G, Chaliserry LF, Janti SS. Efficacy and safety of Molnupiravir in COVID-19 patients: a systematic review. *Ir J Med Sci.* 2022;1–14. doi: 10.1007/s11845-022-03139-y. Epub ahead of print.

Funding

The study was conducted with the support from the pharmaceutical company PROMOMED RUS, Russia. The pharmaceutical company had no influence on the analysis and evaluation of the study results.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Authors' contribution

N.Yu. Pshenichnaya, project design, recruitment of the patient groups, clinical data collection, analysis and interpretation of the results, text writing; Kh.G. Omarova, data collection and management, analysis of the results, text writing; L.A. Balykova, design of the clinical part of the study, analysis and interpretation of the results, text writing and editing; K.Ya. Zaslavskaya, analysis of the results, statistical analysis, text writing and editing; D.N. Zemskov, analysis of the clinical and laboratory results, statistical analysis, text writing and editing; A.V. Taganov, data collection and management, analysis and interpretation of the results; P.A. Belyy, analysis of the results, text writing; A.V. Gorelov, the study concept and design, analysis and interpretation of the results, text editing; D.Yu. Pushkar, 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.

Natalia Yu. Pshenichnaya – MD, PhD, Professor, Deputy Director for Clinical and Analytical Work¹; Professor, Chair of Infectious Diseases, Postgraduate Training Faculty²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2570-711X>

✉ Ul. Novogireevskaya 3a, Moscow, 111123, Russian Federation. E-mail: natalia-pshenichnaya@yandex.ru

Khadizhat G. Omarova – MD, PhD, Head of Clinical Research Department¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9682-2230>. E-mail: omarova71@inbox.ru

Larisa A. Balykova – MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci., Head of Chair of Pediatrics, Director of Medical Institute³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2290-0013>. E-mail: larisabalykova@yandex.ru

Kira Ya. Zaslavskaya – Assistant, Chair of Biological and Pharmaceutical Chemistry with Course of Organization and Management of Pharmacy, Medical Institute³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7348-9412>. E-mail: kiryonok@yandex.ru

Dmitry N. Zemskov – Assistant, Chair of Biological and Pharmaceutical Chemistry with Course of Organization and Management of Pharmacy, Medical Institute³;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0181-4327>.

E-mail: dizem1978@gmail.com

Alexey V. Taganov – MD, PhD, Professor, Chair of Dermatovenereology with Course of Cosmetology, Faculty of Continuous Medical Education, Medical Institute⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5056-374X>. E-mail: matis87177@yandex.ru

Petr A. Belyy – MD, PhD, Senior Laboratory Assistant, Chair of Propaedeutics of Internal Medicine and Gastroenterology, Faculty of General Medicine⁵; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5998-4874>. E-mail: pbely@ncpharm.ru

Aleksandr V. Gorelov – MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci., Deputy Director for Research¹; Head of Chair of Infectious Diseases and Epidemiology, Faculty of General Medicine⁵; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9257-0171>. E-mail: zdn@pcr.ru

Dmitry Yu. Pushkar – MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci., Head of Chair of Urology⁵; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6096-5723>. E-mail: pushkardm@mail.ru

¹ Central Research Institute of Epidemiology; ul. Novogireevskaya 3a, Moscow, 111123, Russian Federation

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

³ National Research Ogarev Mordovia State University; ul. Bol'shevistskaya 68, Saransk, 430005, Russian Federation

⁴ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; ul. Miklukho-Maklaya 6, Moscow, 117198, Russian Federation

⁵ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Rakhmanovskiy per. 3, Moscow, 127994, Russian Federation



Обзор

Внезапная сердечная смерть при миокардите

Тарадин Г.Г.^{1,2} • Игнатенко Г.А.¹ • Куглер Т.Е.¹

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

Игнатенко Григорий Анатольевич – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. НАМН Украины, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ректор¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3611-1186>. E-mail: secretary@dnmu.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> ✉ 283001, г. Донецк, пр. Ильича, 16, Российская Федерация. E-mail: kugler2@mail.ru

Согласно статистическим данным, у детей и молодых людей миокардит выступает одной из ведущих причин внезапной сердечной смерти (ВСС). Этиологические причины миокардита включают инфекционные и неинфекционные (в том числе аутоиммунные) заболевания, а также токсические реакции и реакции гиперчувствительности на различные лекарственные средства или укусы насекомых, пауков, змей и др. Среди пациентов с COVID-19 риск миокардита в 15,7 раза выше, чем в общей популяции. Наиболее частая причина летального исхода при миокардите – нарушения ритма сердца: желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков или выраженная брадикардия. В патогенезе воспалительного поражения миокарда играет роль генетическая предрасположенность, ионные и метаболические нарушения, механизмы аутоиммунного ответа и прямого кардиотоксического действия при вирусном поражении. В связи с тем что большинство больных миокардитом, умерших внезапно, были малосимптомными или вовсе не имели симптомов, своевременная и точная диагностика миокардита представляется важнейшей задачей в плане предупреждения или минимизации риска развития ВСС. Тем не менее в настоящее время отсутствуют убедительные доказательства ассоциации лабораторно-инструментальных показателей и риска ВСС у таких больных. Золотым стандартом в диагностике миокардита остается эндомиокардиальная биопсия. Биомаркеры (тропонины или креатинфосфокиназа) не обладают высокой специфичностью. Наиболее частыми электрокардиографическими находками при миокардите становятся синусовая тахикардия и неспецифические изменения сегмента ST-T. Наличие зубца Q, блокады ножки пучка Гиса, синдрома Бругада, укороченного или удлинённого интервала QT и ранней реполяризации желудочков ассоциированы с повышенным

риском ВСС при миокардите. Учитывая отсутствие специфических эхокардиографических признаков миокардита, особое внимание уделяется оценке размеров камер сердца, толщины стенок, глобальной и региональной систолической и диастолической функции как левого, так и правого желудочка, визуализации перикардального выпота и интракардиальных тромбов. Комбинированный подход к магнитно-резонансной томографии сердца с использованием T2-взвешенных изображений, раннего и позднего усиления гадолиния обеспечивает высокую диагностическую точность и является полезным инструментом в стратификации пациентов с подозрением на острый миокардит. При установленной этиологии миокардита необходимо проведение специфической терапии для элиминации возбудителя. При лечении следует учитывать вероятные аритмогенные эффекты применяемых препаратов. Нестероидные противовоспалительные препараты, как правило, не показаны пациентам с миокардитом, поскольку они вызывают нарушение функции почек и задержку натрия, что может усугубить дисфункцию левого желудочка и повысить риск ВСС. В случае тяжелых нарушений проводимости и желудочковых тахикардий необходима имплантация кардиостимулятора или кардиовертер-дефибрилятора.

Ключевые слова: миокардит, этиология, внезапная сердечная смерть, аритмия, желудочковая тахикардия, COVID-19, SARS-CoV-2

Для цитирования: Тарадин ГГ, Игнатенко ГА, Куглер ТЕ. Внезапная сердечная смерть при миокардите. Альманах клинической медицины. 2023;51(2):99–109. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-010.

Поступила 20.03.2023; доработана 05.05.2023; принята к публикации 10.05.2023; опубликована онлайн 29.05.2023

¹ ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»; 283001, г. Донецк, пр. Ильича, 16, Российская Федерация

² ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака» Минздрава ДНР; 283000, г. Донецк, Ленинский пр., 47, Российская Федерация

Миокардит – воспалительное заболевание миокарда, клиническая картина которого может варьировать от бессимптомного течения до развития жизнеугрожающих состояний, включая тяжелую сердечную недостаточность (СН), тромбоэмболические осложнения, сердечные аритмии

и внезапную сердечную смерть (ВСС) [1, 2]. ВСС может быть первым и единственным проявлением миокардита, что определяет важность клинической настороженности в отношении внезапного летального исхода при этом заболевании.

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, диагноз миокардита



устанавливается в соответствии с гистологическими, иммунологическими и иммуногистохимическими критериями [3]. Вследствие неспецифичности клинических признаков и симптомов миокардита золотым стандартом диагностики считается эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ). Однако метод обычно недоступен в рутинной кардиологической практике, а его результаты не всегда однозначны. В этой связи диагностика миокардита часто вызывает затруднения.

Миокардит имеет большой удельный вес в структуре причин ВСС, особенно среди умерших детей и лиц молодого возраста. В настоящее время отсутствуют специфические клинко-морфологические признаки, ассоциирующиеся с высоким риском ВСС у больных этой патологией. Цель данного обзора – обсуждение вопросов риска возникновения и потенциальных мишеней профилактики ВСС вследствие миокардита.

Эпидемиология: миокардит как причина внезапной сердечной смерти

В 2017 г. глобальная заболеваемость миокардитом составила 3,07 млн [4]. Сведения о распространенности миокардита в структуре ВСС существенно различаются в зависимости от критериев определения ВСС, возраста, пола, уровня физической подготовки и др. Таблица иллюстрирует частоту миокардита как причины ВСС по данным патологоанатомических исследований.

На долю миокардита приходится от 2 до 36% случаев ВСС в детском и молодом возрасте, среди спортсменов и военнослужащих [5–24]. У детей и молодых людей миокардит (наряду с гипертрофической кардиомиопатией, аритмогенной кардиомиопатией и врожденными пороками сердца) выступает одной из ведущих причин ВСС. У взрослых и пожилых лиц причиной большинства (50–80%) случаев ВСС становятся ишемическая болезнь сердца и ее осложнения [2, 25]. При анализе причин ВСС у 453 больных (возраст 15–81 год), не имевших поражения коронарных артерий, гистологические признаки миокардита обнаружены в 8,6% случаев [26].

Миокардит может осложнять течение коронавирусной инфекции, однако пока отсутствуют точные данные о его распространенности при COVID-19 [27]. В исследовании J. Artico и соавт. частота миокардита среди госпитализированных больных COVID-19 с повышенным уровнем тропонина составила 6,7% по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) [28]. Недавнее исследование по результатам аутопсии или ЭМБ показало, что в 4,5% случаев COVID-19

были обнаружены гистологические признаки миокардита [29]. Согласно информации из базы данных больниц США за 2020–2021 гг., риск миокардита составляет 0,146% среди стационарных и амбулаторных пациентов с COVID-19, что в 15,7 раза выше риска в общей популяции [30]. Метаанализ 17 ретроспективных когортных исследований пациентов с COVID-19 (n = 5815) выявил, что совокупная частота нарушений ритма составила 9,3%, при этом в 5,7% случаев отмечалась остановка сердца [31].

Этиология миокардита

Спектр причин воспаления миокарда очень широк и включает инфекционные, неинфекционные (в том числе аутоиммунные) заболевания, а также токсические реакции и реакции гиперчувствительности на различные лекарственные средства или укусы насекомых, пауков, змей и др. Предполагается, что вирусы (аденовирусы, энтеровирусы, полиовирусы, вирус герпеса человека 6-го типа, вирус гепатита С, ВИЧ, вирус гриппа, парвовирус B19, вирусы кори, паротита, краснухи, SARS-CoV-2 и др.) служат наиболее распространенной причиной миокардита в экономически развитых странах. Среди бактерий наиболее частые возбудители миокардита – *Chlamydia*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pneumococcus*, *Meningococcus*, *Gonococcus*, *Salmonella*, *Haemophilus influenzae*. Причиной миокардита могут быть также риккетсии, спирохеты, грибковые и протозойные агенты. Ряд аутоиммунных заболеваний, таких как целиакия, воспалительные заболевания кишечника, системные заболевания соединительной ткани, болезнь Кавасаки, саркоидоз, синдром Чарга – Стросс потенциально связаны с риском ВСС [32]. Несмотря на большое разнообразие этиологического спектра, специфическая природа миокардита, которая бы ассоциировалась с большим риском ВСС, не определена. А установление точной причины заболевания – важный этап в разработке этиотропного и патогенетически обоснованного лечения.

Патогенез жизнеопасных нарушений ритма при миокардите

Наиболее частая причина летального исхода при миокардите – нарушение ритма сердца. Полиэтиологический характер миокардита, фоновые состояния и электрофизиологические свойства миокарда определяют различные патофизиологические особенности фатальной аритмии.



Доля миокардита среди причин внезапной сердечной смерти у детей и лиц молодого возраста

Автор [источник]	Год публикации	Страна	Возраст пациентов, годы	Количество смертей, абс.	Миокардит, %*
Общая популяция					
C. Basso и соавт. [5]	2001	Италия	1–35	273	10
A. Wisten и соавт. [6]	2002	Швеция	15–35	181	11
A. Doolan и соавт. [7]	2004	Австралия	0–35	193	12
R. Puranik и соавт. [8]	2005	Австралия	5–35	241	12
M. Papadakis и соавт. [9]	2009	Великобритания	1–35	3409	11
E.E. Solberg и соавт. [10]	2010	Норвегия	15–34	23	22
R. Margey и соавт. [11]	2011	Ирландия	15–35	116	6
M.V. Ilina и соавт. [12]	2011	Канада	0–15	103	36
B. Asatryan и соавт. [13]	2017	Швейцария	10–39	349	8
T.H. Lynge и соавт. [14]	2019	Дания	1–49	753	6
B. Morentin и соавт. [15]	2019	Испания	1–35	645	8
Спортсмены					
D. Corrado и соавт. [16]	2003	Италия	12–35	55	13
S.V. de Noronha и соавт. [17]	2009	Великобритания	1–35	89	3
B.J. Maron и соавт. [18]	2009	США	8–39	690	6
A.G. Holst и соавт. [19]	2010	Дания	12–35	15	7
M.P. Suárez-Mier и соавт. [20]	2013	Испания	9–35	81	5
K.G. Harmon и соавт. [21]	2014	США	17–24	36	8
C. Gräni и соавт. [22]	2016	Швейцария	10–39	69	2
R. Quinn и соавт. [23]	2022	Метаанализ	Н/д	1955	3
Военнослужащие					
R.E. Eckart и соавт. [24]	2011	США	18–34	298	6

Н/д – нет данных

* Процент округляется до целого числа

Обычно это фибрилляция желудочков или, реже, выраженная брадикардия [33]. Воздействие триггерных и модулирующих факторов на поврежденный миокард запускает цепь событий, ведущих к остановке сердца и в итоге – к ВСС (рис. 1).

Воздействию кардиотропных вирусов подвергаются все люди, но гистологически подтвержденный миокардит развивается менее чем у 10% инфицированных, следовательно, логично предположить, что в патогенезе воспалительного поражения миокарда играет роль генетическая предрасположенность [33]. Например, наиболее часто встречающийся полиморфизм гена *KCNQ1*, кодирующий медленный инактивирующий калиевый канал у азиатов, обеспечивает

протективный эффект против аритмий, индуцируемых вирусом [34]. При вирусной инфекции происходит повреждение кардиомиоцитов через механизмы аутоиммунного ответа и прямого кардиотоксического действия вируса, что, в свою очередь, может вызвать желудочковую тахикардию (ЖТА) [35].

ЖТА могут возникать у больных острым миокардитом на фоне различных каналопатий. Согласно результатам исследований, у пациентов с острым миокардитом были обнаружены электрокардиографические (ЭКГ) нарушения, соответствующие трем типам каналопатий (синдромы Бругада, укороченного интервала QT и ранней реполяризации желудочков) [36–38]. Характерные для

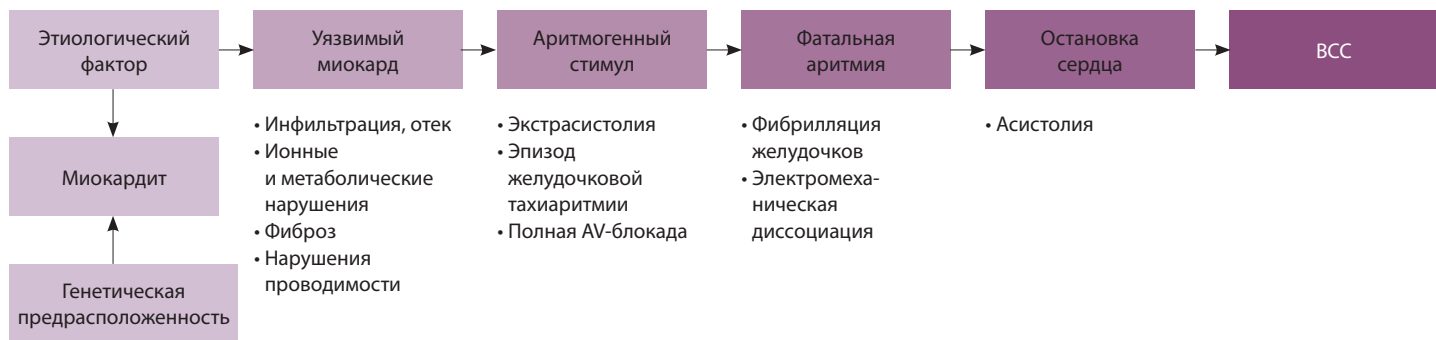


Рис. 1. Схема вероятных патофизиологических событий, лежащих в основе фатальной аритмии и внезапной сердечной смерти (BCC) при миокардите; AV-блокада – атриовентрикулярная блокада

синдрома Бругада изменения ЭКГ включают подъем сегмента ST дугообразного типа в отведениях V1–V3 и полиморфную желудочковую тахикардию, что может привести к BCC. Мутации в гене сердечного натриевого канала *SCN5A* выявляют у 15–30% пациентов с синдромом Бругада. Большинство мутаций *SCN5A* ассоциируются с уменьшением тока Na^+ во время ранних фаз потенциала действия. Несколько негенетических факторов упоминаются в литературе как возможные индукторы ЭКГ-паттерна, напоминающего синдром Бругада. Предположительно, ранее не диагностированная дисфункция ионных каналов может стать клинически очевидной при повышении температуры тела у больных миокардитом и под влиянием кокаина и фармацевтических препаратов, обладающих эффектом блокирования натриевых каналов [38, 39].

У пациентов с COVID-19 наблюдаются брадикардия, AV-блокада, ЖТА (в том числе *torsade de pointes*), но наиболее часто – фибрилляция предсердий. Воспаление миокарда может возникнуть при воздействии провоспалительных цитокинов, макрофагов, а также из-за клеточно-опосредованной цитотоксичности CD8 и Т-лимфоцитов, приводящей к повреждению кардиомиоцитов и в конечном итоге к развитию аритмий [40]. Следует учитывать, что около 13% пациентов с COVID-19 имеют удлинённый интервал QT. С одной стороны, этому способствуют свойства некоторых лекарственных препаратов, используемых для лечения коронавирусной инфекции (антибиотики, аминохинолиновые, противовирусные и антиаритмические средства). С другой стороны, само заболевание сопровождается удлинением интервала QT вследствие системного воспаления, почечной дисфункции, поражения сердца и дисбаланса электролитов [40].

Острый миокардит, хотя и редко, развивается после вакцинации против COVID-19,

преимущественно препаратами, основанными на технологии мРНК, вероятно, из-за иммунного ответа [41, 42].

Клинические проявления миокардита, предшествующие внезапной сердечной смерти

BCC может наступать без каких-либо предшествующих и угрожающих жизни признаков на фоне хорошего самочувствия. При вирусном миокардите следует обратить внимание на неспецифические продромальные проявления (лихорадка, респираторные или желудочно-кишечные симптомы), которые часто предшествуют началу заболевания. В ретроспективных исследованиях молодых пациентов, умерших от BCC, у 35–53% отмечались продромальные симптомы (наиболее часто загрудинные боли и головокружение), которые не ассоциировались с заболеванием сердца.

Клиническая картина миокардита SARS-CoV-2 характеризуется большим разнообразием: у некоторых пациентов регистрируют относительно легкие проявления, например, утомляемость и одышку, тогда как у других возникают боль или чувство стеснения в груди. У части пациентов отмечаются тахикардия и проявления острой СН вплоть до кардиогенного шока или BCC. Ранние признаки молниеносного миокардита обычно похожи на признаки сепсиса: гипертензия с низким пульсовым давлением, холодные и/или «мраморные» конечности и синусовая тахикардия [43].

В настоящее время трудно, если вообще возможно, выделить высокоспецифичные клинические признаки и симптомы миокардита, предшествующие BCC. Именно поэтому несомненный интерес представляет изучение любых жалоб и клинических признаков, возникающих у больных, не имеющих кардиологического анамнеза.



Раннее распознавание продромальных жалоб и симптомов может иметь решающее значение для предотвращения ВСС при этой патологии.

Особенности диагностики миокардита в прогнозировании внезапной сердечной смерти

В связи с тем что большинство больных миокардитом, умерших внезапно, малосимптомны или вовсе не имеют симптомов, своевременная и точная диагностика миокардита представляется важнейшей задачей в плане предупреждения или минимизации риска развития внезапного летального исхода [44]. Таким образом, любой пациент с предполагаемым воспалительным заболеванием миокарда должен пройти тщательное кардиологическое обследование.

Биомаркеры

Биомаркеры (тропонины или креатинфосфокиназа) не обладают высокой специфичностью, но могут помочь подтвердить диагноз миокардита. У пациентов с острым миокардитом чаще отмечается повышение сывороточных концентраций тропонина I и T, чем креатинфосфокиназы-MB. Более высокие уровни тропонина T имеют прогностическое значение [45], однако данных о соотношении уровней кардиомаркеров с частотой ВСС нет. Сообщается, что высокие уровни тропонина коррелировали с неблагоприятным прогнозом у детей с миокардитом, однако авторы не выделяли случаи ВСС из числа летальных [46]. У пациентов с COVID-19 уровень N-терминального мозгового натрийуретического пропептида также может увеличиваться вторично вследствие тяжелого респираторного заболевания [47].

Электрокардиография

Применение ЭКГ продемонстрировало многообещающие результаты в небольших исследованиях, стратифицирующих риск ВСС, тем не менее клиническая значимость этих тестов для выбора терапии не доказана. Наиболее частыми ЭКГ-находками при миокардите были синусовая тахикардия и неспецифические изменения сегмента ST-T. Наблюдали также наджелудочковые, желудочковые аритмии и нарушения проводимости в виде AV- и внутрижелудочковой (левой или правой ножки пучка Гиса) блокады. Тахикардия были связаны с увеличением вероятности смерти в 2,3 раза (95% доверительный интервал (ДИ) от 1,6 до 3,3, $p < 0,001$). Наличие зубца Q, блокады ножки пучка Гиса, синдром Бругада, укороченный или удлиненный интервал QT и ранняя

реполяризация желудочков ассоциированы с повышенным риском ВСС при миокардите [48, 49].

В исследовании 443 больных с COVID-19 (средний возраст 34 года) и выраженными симптомами острого миокардита в Ломбардии (Италия) подъем сегмента ST был наиболее частым признаком на ЭКГ (57,5%) [50]. В исследовании случаев ВСС вследствие миокардита среди молодых людей и спортсменов воспалительное поражение проводящей системы регистрировали довольно часто – в 38% [51].

Согласно рекомендациям FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, англ. U.S. Food and Drug Administration), перед лечением азитромицином, хлорохином (гидроксихлорохином), лопинавиром в сочетании с ритонавиром следует оценить длительность интервала QT, рассчитанного по формуле Базетта, которая не должна превышать 480 мс [31].

Эхокардиография

Специфических эхокардиографических признаков миокардита нет. Тем не менее эхокардиография позволяет оценить размеры камер сердца, толщину стенок, а также глобальную/региональную систолическую и диастолическую функцию у пациентов с миокардитом. Характерные находки при этом включают глобальный гипокинез с перикардальным выпотом или без него. Эхокардиография особенно необходима перед процедурой ЭМБ для исключения перикардального выпота и внутрисердечных тромбов, которые отмечаются у 25% пациентов.

При остром миокардите систолическая дисфункция правого желудочка (ПЖ) считается независимым предиктором смерти и указывает на необходимость трансплантации сердца. Даже при нормальных значениях фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) наличие увеличенной толщины стенок, сегментарного гипокинеза (особенно нижней и нижнебоковой стенок), диастолической дисфункции, нарушения тканевого доплеровского картирования, дисфункция ПЖ, перикардальный выпот и измененная эхогенность миокарда позволяют предполагать у больного острый миокардит [52].

Магнитно-резонансная томография

МРТ сердца – неинвазивный и ценный инструмент в диагностике миокардита; базируется на использовании критериев Lake Louise, которые были впервые опубликованы в 2009 г. и обновлены в 2018 г. [27, 45]. Обновленные МРТ-требования

для диагностики миокардита включают критерии на основе как T2, которые отражают отек миокарда, так и T1, в том числе позднее усиление гадолиния (англ. late gadolinium enhancement, LGE), что позволяет выявить некроз и фиброз миокарда [53, 54]. Использование обновленных комбинированных критериев обеспечивает высокие специфичность (> 94%) и чувствительность (> 90%).

При остром миокардите разрыв мембран кардиомиоцитов позволяет гадолинию диффундировать в клетки, что приводит к повышению концентрации на уровне тканей и последующему усилению контраста. Комбинированный подход МРТ с использованием T2-взвешенных изображений, раннего усиления сигнала гадолиния и LGE (рис. 2) обеспечивает высокую диагностическую точность и служит полезным инструментом диагностики и оценки пациентов с подозрением на острый миокардит [35, 44].

Роль МРТ в стратификации риска БСС была изучена у 203 пациентов с вирусным миокардитом, подтвержденным при биопсии. В исследовании S. Grün и соавт. ни у одного из пациентов без LGE не возникла БСС (отрицательное прогностическое значение 100%), независимо от ФВ или объема ЛЖ [55]. Следовательно, отсутствие LGE может выявить пациентов с низким риском БСС, которым не требуется имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), несмотря на снижение ФВ.

По мнению D.E. Clark и соавт., интерпретация изображений МРТ у больных COVID-19 может осложняться из-за очевидной склонности миокардита при этом заболевании поражать нижнюю стенку ЛЖ и заднеперегородочные сегменты в месте примыкания ПЖ [56].

Эндомиокардиальная биопсия

Золотым стандартом в диагностике миокардита по-прежнему остается ЭМБ [1, 2, 57]. В национальных и международных клинических рекомендациях определены показания к проведению ЭМБ у пациентов с клиническим подозрением на миокардит, диагностика которого осуществляется на основании гистологических, иммуногистохимических критериев и результатов полимеразной цепной реакции [58, 59]. Фактически ЭМБ позволяет обнаружить и провести количественную оценку вирусных геномов в миокарде с помощью методов полимеразной цепной реакции в реальном времени, таким образом дифференцируя вирус-позитивное воспаление миокарда от вирус-негативного, что обеспечивает выработку индивидуального подхода к лечению [60]. Более

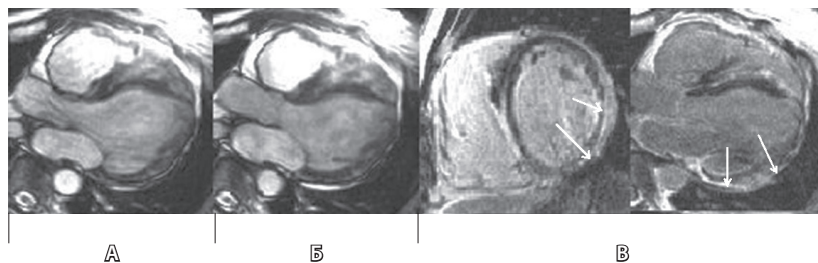


Рис. 2. Результаты магнитно-резонансной томографии у больного миокардитом (источник – J. Schmitt и соавт. [44]): **А** – диастола, **Б** – систола, **В** – позднее усиление гадолиния. Описание: больной жаловался на одышку и боль в грудной клетке. При выполнении магнитно-резонансной томографии сердца выявлены снижение фракции выброса левого желудочка (22%) и эпикардиальная локализация позднего усиления гадолиния (указано стрелками) заднебоковой стенки, что характерно для миокардита. При эндомиокардиальной биопсии: вирусный миокардит, вызванный вирусом герпеса человека 6-го типа. Внезапная сердечная смерть у пациента была зарегистрирована во время наблюдения

того, точная морфологическая характеристика воспалительного инфильтрата важна для оценки прогноза: эозинофильный, гигантоклеточный миокардит и саркоидоз сердца имеют неблагоприятный прогноз и обычно требуют интенсивной иммуносупрессивной терапии. Течение гигантоклеточного миокардита ассоциируется с высоким риском жизнеугрожающих ЖТА, наблюдаемых у 14% больных с миокардитом на момент изначальных проявлений, которые в дальнейшем становятся рефрактерными к лечению более чем у половины пациентов [2].

Профилактика внезапной сердечной смерти вследствие миокардита

Учитывая, что БСС по определению является «внезапной, неожиданной и естественной смертью вследствие кардиальной причины» [61], очень сложно определить когорту пациентов с миокардитом, имеющих высокий риск БСС. А значит, любой пациент с подозрением на миокардит или с подтвержденным диагнозом должен рассматриваться как потенциально предрасположенный к развитию этого летального исхода.

При остром миокардите рекомендуется отказ от физической нагрузки в дополнение к фармакологической терапии. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2020 по спортивной кардиологии и физическим тренировкам у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, спортсменам с миокардитом следует воздерживаться от тренировок и участия в спортивных состязаниях в течение 3–6 месяцев [62]. Физические упражнения во время активной вирусной инфекции могут увеличить репликацию вируса и сократить выживаемость.



Воздействие таких веществ, как табачный дым и алкоголь, должно быть исключено.

Особенности терапии миокардита с целью минимизации риска внезапной сердечной смерти

При установлении этиологии миокардита необходимо рассмотреть вопрос о проведении специфической терапии для элиминации возбудителя. При вирусном, бактериальном или грибковом миокардите показано соответствующее лечение [63].

С целью минимизации рисков развития ВСС с особой осторожностью следует относиться к назначению комбинированного антибиотика, содержащего триметоприм и сульфаметоксазол, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов ангиотензиновых рецепторов или спиронолактона [64, 65] вследствие вероятности развития гиперкалиемии. Более того, комбинация триметоприма-сульфаметоксазола и спиронолактона была связана с более высоким риском ВСС по сравнению с другими антибиотиками [65].

Результаты крупного метаанализа с охватом 80 исследований ($n = 39\,374\,874$) показали, что у пациентов, принимавших макролидные антибиотики (азитромицин, кларитромицин, эритромицин, рокситромицин), по сравнению с лицами, не получавшими макролиды, отмечен увеличенный риск ЖТА и ВСС (азитромицин, относительный риск (ОР): 1,53; 95% ДИ: 1,19–1,97; кларитромицин, ОР: 1,52; 95% ДИ: 1,07–2,16) [66].

Нестероидные противовоспалительные препараты, как правило, не показаны пациентам с миокардитом, поскольку они вызывают нарушения функции почек и задержку натрия, что может усугубить дисфункцию ЛЖ и повысить риск ВСС [43, 67, 68]. По мнению I. Kindermann и соавт., их можно назначать в минимальной дозировке пациентам с миоэпикардитом, испытывающим интенсивную боль в грудной клетке, при сохранной систолической функции ЛЖ [45].

Дигоксин необходимо применять с осторожностью и только в малых дозах у пациентов с вирусным миокардитом. С. Teodorescu и соавт. установили, что дигоксин независимо связан с повышенным риском ВСС в общей популяции [69].

Следует отметить способность антиаритмических препаратов провоцировать ЖТА и ВСС при назначении больным миокардитом с различными видами аритмий. Большинство электрофизиологов пришли к убеждению, что проаритмические

эффекты препаратов класса I перевешивают антиаритмические эффекты, по крайней мере у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердца [70].

Имплантируемые кардиостимуляторы и кардиовертер-дефибрилляторы. Больных с острым миокардитом и нестабильной гемодинамикой рекомендовано наблюдать в стационаре с ЭКГ-мониторингом для выявления возможных нарушений проводимости и жизнеопасных нарушений ритма [35, 71]. Как правило, нарушения проводимости, такие как полная AV-блокада или выраженная брадикардия, транзиторны в острую фазу заболевания, поэтому первый шаг в лечении – установка временного электрокардиостимулятора. Однако если полная AV-блокада или выраженная брадикардия сохраняются спустя несколько (обычно 5–7) дней наблюдения и состояние больного позволяет выписать его на амбулаторное лечение, необходимо имплантировать постоянный электрокардиостимулятор, во многих случаях с функцией дефибриллятора [35].

Показания для ИКД у больных с миокардитом аналогичны неишемической кардиомиопатии [35]. Установка ИКД пациентам с миокардитом также показана после остановки сердца вследствие фибрилляции желудочков или клинически выраженной ЖТА. Сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией дефибриллятора рекомендована пациентам с нарушенной функцией ЛЖ (ФВ ЛЖ $\leq 35\%$) и блокадой левой ножки пучка Гиса при функциональном классе СН III–IV по классификации NYHA (англ. New York Heart Association – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация) [72].

Заключение

Миокардит имеет широкий этиологический спектр и осложняет течение различных инфекционных и неинфекционных заболеваний. Естественное течение миокардита широко варьирует от бессимптомного течения до острой СН, кардиогенного шока, жизнеугрожающих аритмий и летального исхода, включая ВСС. В настоящее время отсутствуют убедительные доказательства об ассоциации клинических и лабораторно-инструментальных показателей и риска ВСС у таких больных. Считается, что риск ВСС повышен у больных, имеющих существовавшие до начала заболевания или появившиеся во время него нарушения проводимости, ЖТА, ЭКГ-признаки каналопатий, удлинение интервала QT, снижение систолической функции ЛЖ и LGE по данным МРТ. При лечении миокардита необходимо



учитывать вероятные аритмогенные эффекты применяемых препаратов. В случаях тяжелых нарушений проводимости и ЖТА рекомендуется обсуждение имплантации электрокардиостимулятора

или ИКД. Актуальными остаются поиск и усовершенствование мероприятий по своевременной и точной диагностике миокардита и минимизации риска ВСС. [®]

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 – сбор, анализ и интерпретация данных, формулировка выводов, утверждение итогового варианта текста рукописи; Г.А. Игнатенко – интеграция авторского коллектива, редактирование текста; Т.Е. Куглер – сбор, анализ и интерпретация данных.

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.

Список литературы / References

1. Арутюнов ГП, Палеев ФН, Моисеева ОМ, Драгунов ДО, Соколова АВ, Арутюнов АГ, Жиров ИВ, Благова ОВ, Привалова ЕВ, Габрусенко СА, Гарганеева АА, Гендлин ГЕ, Гиляревский СР, Дупляков ДВ, Зайратьянц ОВ, Каратеев ДЕ, Козиолова НА, Космачева ЕД, Кочетов АГ, Лопатин ЮМ, Мелехов АВ, Митрофанова ЛБ, Нарусов ОЮ, Насонова СН, Недоступ АВ, Никулина СЮ, Орлова ЯА, Потешкина НГ, Ребров АП, Саидова МА, Седов ВП, Синицын ВЕ, Ситникова МЮ, Скворцов АА, Скибицкий ВВ, Стукалова ОВ, Тарловская ЕИ, Терещенко СН, Усов ВЮ, Фамин ИВ, Чесникова АИ, Шапошник ИИ, Шостак НА. Миокардиты у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(11):4790. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4790. [Arutyunov GP, Paleev FN, Moiseeva OM, Dragunov DO, Sokolova AV, Arutyunov AG, Zhirov IV, Blagova OV, Privalova EV, Gabrusenko SA, Garganeeva AA, Gendlin GE, Gilyarevsky SR, Duplyakov DV, Zairatians OV, Karateev DE, Kozioleva NA, Kosmacheva ED, Kochetov AG, Lopatin YuM, Melekhov AV, Mitrofanova LB, Narusov OYu, Nasonova SN, Nedostup AV, Nikulina SYu, Orlova YA, Poteshkina NG, Rebrov AP, Saidova MA, Sedov VP, Sinitsyn VE, Sitnikova MYu, Skvortsov AA, Skibitsky VV, Stukalova OV, Tarlovskaya EI, Tereshchenko SN, Usov VYu, Famin IV, Chesnikova AI, Shaposhnik II, Shostak NA. 2020 Clinical practice guidelines for Myocarditis in adults. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(11):4790. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4790.]
2. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, Charron P, Corrado D, Dagres N, de Chillou C, Eckardt L, Friede T, Haugaa KH, Hocini M, Lambiase PD, Marijon E, Merino JL, Peichl P, Priori SG, Reichlin T, Schulz-Menger J, Sticherling C, Tzeis S, Verstraet A, Volterrani M; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Eur Heart J. 2022;43(40):3997–4126. doi: 10.1093/eurheartj/ehac262.
3. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyrfas I, Martin I, Nordet P. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. Circulation. 1996;93(5):841–842. doi: 10.1161/01.cir.93.5.841.
4. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2018;392(10159):1789–1858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
5. Basso C, Calabrese F, Corrado D, Thiene G. Post-mortem diagnosis in sudden cardiac death victims: macroscopic, microscopic and molecular findings. Cardiovasc Res. 2001;50(2):290–300. doi: 10.1016/S0008-6363(01)00261-9.
6. Wisten A, Forsberg H, Krantz P, Messner T. Sudden cardiac death in 15–35-year olds in Sweden during 1992–99. J Intern Med. 2002;252(6):529–536. doi: 10.1046/j.1365-2796.2002.01038.x.
7. Doolan A, Langlois N, Semsarian C. Causes of sudden cardiac death in young Australians. Med J Aust. 2004;180(3):110–112. doi: 10.5694/j.1326-5377.2004.tb05830.x.
8. Puranik R, Chow CK, Dufflou JA, Kilborn MJ, McGuire MA. Sudden death in the young. Heart Rhythm. 2005;2(12):1277–1282. doi: 10.1016/j.hrthm.2005.09.008.
9. Papadakis M, Sharma S, Cox S, Sheppard MN, Panoulas VF, Behr ER. The magnitude of sudden cardiac death in the young: a death certificate-based review in England and Wales. Europace. 2009;11(10):1353–1358. doi: 10.1093/europace/eup229.
10. Solberg EE, Gjertsen F, Haugstad E, Kolstrud L. Sudden death in sports among young adults in Norway. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2010;17(3):337–341. doi: 10.1097/HJR.0b013e328332f8f7.
11. Margey R, Roy A, Tobin S, O'Keane CJ, McGorrian C, Morris V, Jennings S, Galvin J. Sudden cardiac death in 14- to 35-year olds in Ireland from 2005 to 2007: a retrospective registry. Europace. 2011;13(10):1411–1418. doi: 10.1093/europace/eur161.
12. Ilina MV, Kepron CA, Taylor GP, Perrin DG, Kantor PF, Somers GR. Undiagnosed heart disease leading to sudden unexpected death in childhood: a retrospective study. Pediatrics. 2011;128(3):e513–e520. doi: 10.1542/peds.2010-2307.
13. Asatryan B, Vital C, Kellerhals C, Medeiros-Domingo A, Gräni C, Trachsel LD, Schmied CM, Saguner AM, Eser P, Herzog D, Bolliger S, Michaud K, Wilhelm M. Sports-related sudden cardiac deaths in the young population of Switzerland. PLoS One. 2017;12(3):e0174434. doi: 10.1371/journal.pone.0174434.
14. Lynge TH, Nielsen TS, Gregers Winkel B, Tfelt-Hansen J, Banner J. Sudden cardiac death caused by myocarditis in persons aged 1–49 years: a nationwide study of 14294 deaths in Denmark. Forensic Sci Res. 2019;4(3):247–256. doi: 10.1080/20961790.2019.1595352.
15. Morentin B, Suárez-Mier MP, Monzó A, Molina P, Lucena JS. Sports-related sudden cardiac death due to myocardial diseases on a population from 1–35 years: a multicentre forensic study in Spain. Forensic Sci Res. 2019;4(3):257–266. doi: 10.1080/20961790.2019.1633729.
16. Corrado D, Basso C, Rizzoli G, Schiavon M, Thiene G. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? J Am Coll Cardiol. 2003;42(11):1959–1963. doi: 10.1016/j.jacc.2003.03.002.
17. de Noronha SV, Sharma S, Papadakis M, Desai S, Whyte G, Sheppard MN. Aetiology of sudden cardiac death in athletes in the United Kingdom: a pathological study. Heart. 2009;95(17):1409–1414. doi: 10.1136/hrt.2009.168369.



18. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, Tierney DM, Mueller FO. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation*. 2009;119(8):1085–1092. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.804617.
19. Holst AG, Winkel BG, Theilade J, Kristensen IB, Thomsen JL, Ottesen GL, Svendsen JH, Haunsø S, Prescott E, Tfelt-Hansen J. Incidence and etiology of sports-related sudden cardiac death in Denmark – implications for preparticipation screening. *Heart Rhythm*. 2010;7(10):1365–1371. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.05.021.
20. Suárez-Mier MP, Aguilera B, Mosquera RM, Sánchez-de-León MS. Pathology of sudden death during recreational sports in Spain. *Forensic Sci Int*. 2013;226(1–3):188–196. doi: 10.1016/j.forsciint.2013.01.016.
21. Harmon KG, Drezner JA, Maleszewski JJ, Lopez-Anderson M, Owens D, Prutkin JM, Asif IM, Klossner D, Ackerman MJ. Pathogenesis of sudden cardiac death in national collegiate athletic association athletes. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(2):198–204. doi: 10.1161/CIRCEP.113.001376.
22. Gräni C, Chappex N, Fracasso T, Vital C, Kellerhals C, Schmied C, Saguner AM, Trachsel LD, Eser P, Michaud K, Wilhelm M. Sports-related sudden cardiac death in Switzerland classified by static and dynamic components of exercise. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(11):1228–1236. doi: 10.1177/2047487316632967.
23. Quinn R, Moulson N, Wang J, Isserow S, McKinney J. Sports-Related Sudden Cardiac Death Attributable to Myocarditis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2022;38(11):1684–1692. doi: 10.1016/j.cjca.2022.07.006.
24. Eckart RE, Shry EA, Burke AP, McNear JA, Appel DA, Castillo-Rojas LM, Avedissian L, Pearce LA, Potter RN, Tremaine L, Gentles PJ, Huffer L, Reich SS, Stevenson WG; Department of Defense Cardiovascular Death Registry Group. Sudden death in young adults: an autopsy-based series of a population undergoing active surveillance. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(12):1254–1261. doi: 10.1016/j.jacc.2011.01.049.
25. Markwerth P, Bajanowski T, Tzimas I, Dettmeyer R. Sudden cardiac death-update. *Int J Legal Med*. 2021;135(2):483–495. doi: 10.1007/s00414-020-02481-z.
26. Fabre A, Sheppard MN. Sudden adult death syndrome and other non-ischaemic causes of sudden cardiac death. *Heart*. 2006;92(3):316–320. doi: 10.1136/hrt.2004.045518.
27. Sozzi FB, Gherbesi E, Faggiano A, Gnan E, Maruccio A, Schiavone M, Iacuzio L, Carugo S. Viral Myocarditis: Classification, Diagnosis, and Clinical Implications. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:908663. doi: 10.3389/fcvm.2022.908663.
28. Artico J, Shiwani H, Moon JC, Gorecka M, McCann GP, Roditi G, Morrow A, Mangion K, Lukaschuk E, Shanmuganathan M, Miller CA, Chiribiri A, Prasad SK, Adam RD, Singh T, Bucciarelli-Ducci C, Dawson D, Knight D, Fontana M, Manisty C, Treibel TA, Levelt E, Arnold R, Macfarlane PW, Young R, McConnachie A, Neubauer S, Piechnik SK, Davies RH, Ferreira VM, Dweck MR, Berry C; OxAMI (Oxford Acute Myocardial Infarction Study) Investigators; COVID-HEART Investigators; Greenwood JP. Myocardial Involvement After Hospitalization for COVID-19 Complicated by Troponin Elevation: A Prospective, Multicenter, Observational Study. *Circulation*. 2023;147(5):364–374. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060632.
29. Kawakami R, Sakamoto A, Kawai K, Gianatti A, Pellegrini D, Nasr A, Kutys B, Guo L, Cornelissen A, Mori M, Sato Y, Pescetelli I, Brivio M, Romero M, Guagliumi G, Virmani R, Finn AV. Pathological Evidence for SARS-CoV-2 as a Cause of Myocarditis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(3):314–325. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.031.
30. Boehmer TK, Kompaniyets L, Lavery AM, Hsu J, Ko JY, Yusuf H, Romano SD, Gundlapalli AV, Oster ME, Harris AM. Association Between COVID-19 and Myocarditis Using Hospital-Based Administrative Data - United States, March 2020-January 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(35):1228–1232. doi: 10.15585/mmwr.mm7035e5.
31. Manolis AS, Manolis AA, Manolis TA, Apostolopoulos EJ, Papatheou D, Melita H. COVID-19 infection and cardiac arrhythmias. *Trends Cardiovasc Med*. 2020;30(8):451–460. doi: 10.1016/j.tcm.2020.08.002.
32. Peretto G, Sala S, Rizzo S, De Luca G, Campochiaro C, Sartorelli S, Benedetti G, Palmisano A, Esposito A, Tresoldi M, Thiene G, Basso C, Della Bella P. Arrhythmias in myocarditis: State of the art. *Heart Rhythm*. 2019;16(5):793–801. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.11.024.
33. Tse G, Yeo JM, Chan YW, Lai ET, Yan BP. What Is the Arrhythmic Substrate in Viral Myocarditis? Insights from Clinical and Animal Studies. *Front Physiol*. 2016;7:308. doi: 10.3389/fphys.2016.00308.
34. Steinke K, Sachse F, Ettischer N, Strutz-Seebohm N, Henrion U, Rohrbeck M, Klosowski R, Wolters D, Brunner S, Franz WM, Pott L, Munoz C, Kandolf R, Schulze-Bahr E, Lang F, Klingel K, Seebohm G. Coxsackievirus B3 modulates cardiac ion channels. *FASEB J*. 2013;27(10):4108–4121. doi: 10.1096/fj.13-230193.
35. Ali-Ahmed F, Dalgaard F, Al-Khatib SM. Sudden cardiac death in patients with myocarditis: Evaluation, risk stratification, and management. *Am Heart J*. 2020;220:29–40. doi: 10.1016/j.ahj.2019.08.007.
36. Salerno F, Girerd N, Chalabreysse L, Billaud G, Lina B, Chevalier P. Myocarditis and cardiac channelopathies: a deadly association? *Int J Cardiol*. 2011;147(3):468–470. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.01.019.
37. Frustaci A, Priori SG, Pieroni M, Chimenti C, Napolitano C, Rivolta I, Sanna T, Bellocci F, Russo MA. Cardiac histological substrate in patients with clinical phenotype of Brugada syndrome. *Circulation*. 2005;112(24):3680–3687. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.520999.
38. Juhasz Z, Tiszlavicz L, Kele B, Terhes G, Deak J, Rudas L, Kereszty E. Sudden cardiac death from parvovirus B19 myocarditis in a young man with Brugada syndrome. *J Forensic Leg Med*. 2014;25:8–13. doi: 10.1016/j.jflm.2014.04.018.
39. Patané S, Marte F, La Rosa FC, Albanese A, La Rocca R, Villari SA. Revelation of Brugada electrocardiographic pattern during a febrile state. *Int J Cardiol*. 2010;140(1):e19–e21. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.11.069.
40. Alblaihed L, Brady WJ, Al-Salamah T, Mattu A. Dysrhythmias associated with COVID-19: Review and management considerations. *Am J Emerg Med*. 2023;64:161–168. doi: 10.1016/j.ajem.2022.12.004.
41. Al-Ali D, Elshafeey A, Mushannen M, Kawas H, Shafiq A, Mhaimeed N, Mhaimeed O, Mhaimeed N, Zeghlache R, Salameh M, Paul P, Homssi M, Mohammed I, Narangoli A, Yagan L, Khanjar B, Laws S, Elshazly MB, Zakaria D. Cardiovascular and haematological events post COVID-19 vaccination: A systematic review. *J Cell Mol Med*. 2022;26(3):636–653. doi: 10.1111/jcmm.17137.
42. Yonker LM, Swank Z, Bartsch YC, Burns MD, Kane A, Boribong BP, Davis JP, Loiselle M, Novak T, Senussi Y, Cheng CA, Burgess E, Edlow AG, Chou J, Dionne A, Balaguru D, Lahoud-Rahme M, Arditi M, Julg B, Randolph AG, Alter G, Fasano A, Walt DR. Circulating Spike Protein Detected in Post-COVID-19 mRNA Vaccine Myocarditis. *Circulation*. 2023;147(11):867–876. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061025.
43. Chimenti C, Magnocavallo M, Ballatore F, Bernardini F, Alfaro M, Della Rocca DG, Severino P, Lavallo C, Francesco F, Frustaci A. Prevalence and Clinical Implications of COVID-19 Myocarditis. *Card Electrophysiol Clin*. 2022;14(1):53–62. doi: 10.1016/j.ccep.2021.11.001.
44. Schumm J, Greulich S, Wagner A, Grün S, Ong P, Bentz K, Klingel K, Kandolf R, Bruder O, Schneider S, Sechtem U, Mahrholdt H. Cardiovascular magnetic resonance risk stratification in patients with clinically suspected myocarditis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014;16(1):14. doi: 10.1186/1532-429X-16-14.
45. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U, Cooper LT, Böhm M. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(9):779–792. doi: 10.1016/j.jacc.2011.09.074.



46. Chang YJ, Hsiao HJ, Hsia SH, Lin JJ, Hwang MS, Chung HT, Chen CL, Huang YC, Tsai MH. Analysis of clinical parameters and echocardiography as predictors of fatal pediatric myocarditis. *PLoS One*. 2019;14(3):e0214087. doi: 10.1371/journal.pone.0214087.
47. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, Deo R, Santangeli P, Khanji MY, Cooper LT Jr, Chahal CAA. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1463–1471. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.05.001.
48. Buttà C, Zappia L, Laterra G, Roberto M. Diagnostic and prognostic role of electrocardiogram in acute myocarditis: A comprehensive review. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2020;25(3):e12726. doi: 10.1111/anec.12726.
49. Anderson BR, Silver ES, Richmond ME, Liberman L. Usefulness of arrhythmias as predictors of death and resource utilization in children with myocarditis. *Am J Cardiol*. 2014;114(9):1400–1405. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.07.074.
50. Ammirati E, Cipriani M, Moro C, Raineri C, Pini D, Sormani P, Mantovani R, Varrenti M, Pedrotti P, Conca C, Mafrici A, Grosu A, Briguglia D, Guglielmetto S, Perego GB, Colombo S, Caico SI, Giannattasio C, Maestroni A, Carubelli V, Metra M, Lombardi C, Campodonico J, Agostoni P, Peretto G, Scelsi L, Turco A, Di Tano G, Campana C, Belloni A, Morandi F, Mortara A, Cirò A, Senni M, Gavazzi A, Frigerio M, Oliva F, Camici PG; Registro Lombardo delle Miocarditi. Clinical Presentation and Outcome in a Contemporary Cohort of Patients With Acute Myocarditis: Multicenter Lombardy Registry. *Circulation*. 2018;138(11):1088–1099. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035319.
51. Harris KM, Mackey-Bojack S, Bennett M, Nwaudo D, Duncanson E, Maron BJ. Sudden Unexpected Death Due to Myocarditis in Young People, Including Athletes. *Am J Cardiol*. 2021;143:131–134. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.12.028.
52. Ammirati E, Veronese G, Bottiroli M, Wang DW, Cipriani M, Garascia A, Pedrotti P, Adler ED, Frigerio M. Update on acute myocarditis. *Trends Cardiovasc Med*. 2021;31(6):370–379. doi: 10.1016/j.tcm.2020.05.008.
53. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, Kindermann I, Gutberlet M, Cooper LT, Liu P, Friedrich MG. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(24):3158–3176. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.072.
54. Polte CL, Bobbio E, Bollano E, Bergh N, Polte C, Himmelman J, Lagerstrand KM, Gao SA. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(2):399. doi: 10.3390/diagnostics12020399.
55. Grün S, Schumm J, Greulich S, Wagner A, Schneider S, Bruder O, Kispert EM, Hill S, Ong P, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U, Mahrholdt H. Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis: predictors of mortality and incomplete recovery. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(18):1604–1615. doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.007.
56. Clark DE, Aggarwal SK, Phillips NJ, Soslow JH, Dendy JM, Hughes SG. Cardiac Magnetic Resonance in the Evaluation of COVID-19. *Card Fail Rev*. 2022;8:e09. doi: 10.15420/cfr.2021.20.
57. Sinagra G, Anzini M, Pereira NL, Bussani R, Finocchiaro G, Bartunek J, Merlo M. Myocarditis in Clinical Practice. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(9):1256–1266. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.05.013.
58. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, Basso C, Birnie DH, Brambatti M, Friedrich MG, Klingel K, Lehtonen J, Moslehi JJ, Pedrotti P, Rimoldi OE, Schultheiss HP, Tschöpe C, Cooper LT Jr, Camici PG. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy: An Expert Consensus Document. *Circ Heart Fail*. 2020;13(11):e007405. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007405.
59. Porcari A, Baggio C, Fabris E, Merlo M, Bussani R, Perkan A, Sinagra G. Endomyocardial biopsy in the clinical context: current indications and challenging scenarios. *Heart Fail Rev*. 2023;28(1):123–135. doi: 10.1007/s10741-022-10247-5.
60. Frustaci A, Chimenti C, Tарадин ГГ. Роль иммуносупрессивной терапии в лечении миокардита. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(2):114–118. doi: 10.15829/1560-4071-2017-2-114-118. [Frustaci A, Chimenti C, Taradin GG. [The role of immunity suppression in treatment of myocarditis]. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(2):114–118. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2017-2-114-118.]
61. Warming PE, Ågesen FN, Lynge TH, Jabbari R, Smits RLA, van Valkengoed IGM, Welten SJGC, van der Heijden AA, Elders PJ, Blom MT, Jouven X, Schwartz PJ, Albert CM, Beulens JW, Rutter F, Tan HL, Empana JP, Tfelt-Hansen J; ESCAPE-NET Investigators. Harmonization of the definition of sudden cardiac death in longitudinal cohorts of the European Sudden Cardiac Arrest network - towards Prevention, Education, and New Effective Treatments (ESCAPE-NET) consortium. *Am Heart J*. 2022;245:117–125. doi: 10.1016/j.ahj.2021.12.008.
62. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Börjesson M, Caselli S, Collet JP, Corrado D, Drezner JA, Halle M, Hansen D, Heidbuchel H, Myers J, Niebauer J, Papadakis M, Piepoli MF, Prescott E, Roos-Hesselink JW, Graham Stuart A, Taylor RS, Thompson PD, Tiberi M, Vanhees L, Wilhelm M; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2021;42(1):17–96. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa605.
63. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, Fu M, Heliö T, Heymans S, Jahns R, Klingel K, Linhart A, Maisch B, McKenna W, Mogensen J, Pinto YM, Ristic A, Schultheiss HP, Seegewiss H, Tavazzi L, Thiene G, Yilmaz A, Charron P, Elliott PM; European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636–2648, 2648a–2648d. doi: 10.1093/eurheartj/ehd210.
64. Fralick M, Macdonald EM, Gomes T, Antoniou T, Hollands S, Mamdani MM, Juurlink DN; Canadian Drug Safety and Effectiveness Research Network. Co-trimoxazole and sudden death in patients receiving inhibitors of renin-angiotensin system: population based study. *BMJ*. 2014;349:g6196. doi: 10.1136/bmj.g6196.
65. Antoniou T, Hollands S, Macdonald EM, Gomes T, Mamdani MM, Juurlink DN; Canadian Drug Safety and Effectiveness Research Network. Trimethoprim-sulfamethoxazole and risk of sudden death among patients taking spironolactone. *CMAJ*. 2015;187(4):E138–E143. doi: 10.1503/cmaj.140816.
66. Wu Y, Bi WT, Qu LP, Fan J, Kong XJ, Ji CC, Chen XM, Yao FJ, Liu LJ, Cheng YJ, Wu SH. Administration of macrolide antibiotics increases cardiovascular risk. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1117254. doi: 10.3389/fcvm.2023.1117254.
67. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, Egger M, Jüni P. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:c7086. doi: 10.1136/bmj.c7086.
68. Sondergaard KB, Weeke P, Wissenberg M, Schjerning Olsen AM, Fosbol EL, Lippert FK, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Folke F. Non-steroidal anti-inflammatory drug use is associated with increased risk of out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide case-time-control study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017;3(2):100–107. doi: 10.1093/ehjcvp/pvw041.
69. Teodorescu C, Reinier K, Uy-Evanado A, Gunson K, Jui J, Chugh SS. Resting heart rate and risk of sudden cardiac death in the general population: influence of left ventricular systolic dysfunction and heart rate-modulating drugs. *Heart Rhythm*. 2013;10(8):1153–1158. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.05.009.
70. Fogoros RN. Common adverse events with antiarrhythmic drugs. In: Fogoros RN, ed. *Antiarrhythmic Drugs. A practical guide*. 2nd ed. Blackwell Futura; 2007. p. 117–129.



71. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, Deal BJ, Dickfeld T, Field ME, Fonarow GC, Gillis AM, Granger CB, Hammill SC, Hlatky MA, Joglar JA, Kay GN, Matlock DD, Myerburg RJ, Page RL. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report

of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(14):e91–e220. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.054.

72. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, Barrabés JA, Boriani G, Braunschweig F, Brignole M, Bur-

ri H, Coats AJS, Deharo JC, Delgado V, Diller GP, Israel CW, Keren A, Knops RE, Kotecha D, Leclercq C, Merkely B, Starck C, Thylén I, Tólosana JM; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2021;42(35):3427–3520. doi: 10.1093/eurheartj/ehab364.

Sudden cardiac death in myocarditis

G.G. Taradin^{1,2} • G.A. Ignatenko¹ • T.E. Kugler¹

According to statistics, myocarditis is one of the leading causes of sudden cardiac death (SCD) in children and young adults. The etiology of myocarditis includes infectious and non-infectious, including autoimmune diseases, as well as toxicities and hypersensitivity to various drugs or bites of insects, spiders, snakes, etc. The risk of myocarditis among patients with COVID-19 is 15.7-fold higher than that in the general population. The most common cause of death in myocarditis is heart arrhythmia, such as ventricular tachyarrhythmia, ventricular fibrillation, or severe bradycardia. Genetic predisposition, ion and metabolic disorders, mechanisms of autoimmune response, and direct cardiotoxic action in viral diseases play a role in the pathophysiology of inflammatory myocardial damage. While the majority of patients with myocarditis, who died suddenly, was asymptomatic or had few symptoms, a timely and accurate diagnosis of myocarditis seems to be an important challenge for prevention or minimization of SCD risk. Nonetheless, at present there is no convincing evidence of an association between laboratory and instrumental parameters and the SCD risk in such patients. Endomyocardial biopsy remains the "golden standard" in the diagnosis of myocarditis. Biomarkers (troponins or creatine phosphokinase) are not highly specific. The most common electrocardiographic findings in myocarditis are sinus tachycardia and nonspecific changes in the ST-T segment. The presence of Q wave, bundle branch block, Brugada syndrome, shortened or prolonged QT interval, and early ventricular repolarization are associated with an increased risk of SCD in myocarditis. Given the absence of specific

echocardiographic signs of myocarditis, special attention is paid to the assessment of the size of the cardiac chambers, wall thicknesses, global and regional systolic and diastolic function of both the left and right ventricles, visualization of pericardial effusion and intracardiac thrombi. A combined cardiac magnetic resonance imaging using T2-weighted imaging and early and late gadolinium enhancement provides high diagnostic accuracy and seems to be a useful tool in the stratification of patients with suspected acute myocarditis. With the established etiology of myocarditis, specific therapy is necessary to eliminate the pathogen. It is necessary to take into account the likely arrhythmogenic effects of the drugs used in treatment. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are generally not indicated in patients with myocarditis because they cause renal impairment and sodium retention, which can exacerbate left ventricular dysfunction and increase the risk of SCD. In the case of severe conduction disturbances and ventricular tachyarrhythmias, implantation of a pacemaker or cardioverter-defibrillator is necessary.

Key words: myocarditis, etiology, sudden cardiac death, arrhythmia, ventricular tachycardia, COVID-19, SARS-CoV-2

For citation: Taradin GG, Ignatenko GA, Kugler TE. Sudden cardiac death in myocarditis. *Almanac of Clinical Medicine*. 2023;51(2):99–109. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-010.

Received 20 March 2023; revised 5 May 2023; accepted 10 May 2023; published online 29 May 2023

Conflict of interests

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

Authors' contributions

G.G. Taradin, data collection, analysis and interpretation, formulation of conclusions, approval of the final version of the manuscript; G.A. Ignatenko, integration of team of the contributors, text editing; T.E. Kugler, data collection, analysis and interpretation. 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 issues related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately considered and resolved.

Gennady G. Taradin – MD, PhD, Associate Professor, Head of Chair of Therapy, Faculty of Internship and Postgraduate Education named after A.I. Dyadyk; Senior Research Fellow, Department of Urgent Cardiology and Cardiovascular Surgery²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3984-8482>. E-mail: taradin@inbox.ru

Grigoriy A. Ignatenko – MD, PhD, Professor, Corr. Member of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Rector¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3611-1186>. E-mail: secretary@dnmu.ru

Tatyana E. Kugler – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy, Faculty of Internship and Postgraduate Education named after A.I. Dyadyk¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5547-6741>

✉ Pr. Il'icha 16, Donetsk, 283001, Russian Federation. E-mail: kugler2@mail.ru

¹ M. Gorky Donetsk National Medical University; pr. Il'icha 16, Donetsk, 283001, Russian Federation

² Institute of Urgent and Recovery Surgery named after V.K. Gusak; Leninsky pr. 47, Donetsk, 283000, Russian Federation



Обзор

Когнитивные нарушения и методы их терапии у пациентов с рассеянным склерозом

Забилова А.Х.¹ • Бакулин И.С.¹ • Пойдашева А.Г.¹ • Захарова М.Н.¹ • Супонева Н.А.¹

Забилова Альфия Ходжаевна – аспирант, врач-невролог¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8544-3107>

✉ 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80, Российская Федерация.
E-mail: alfijasabirowa@gmail.com

Бакулин Илья Сергеевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., руководитель группы неинвазивной нейромодуляции Института нейрореабилитации и восстановительных технологий¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0716-3737>. E-mail: bakulinilya@gmail.com

Пойдашева Александра Георгиевна – канд. мед. наук, науч. сотр. группы неинвазивной нейромодуляции Института нейрореабилитации и восстановительных технологий¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1841-1177>. E-mail: alexandra.poydasheva@gmail.com

Захарова Мария Николаевна – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр., руководитель 6-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1072-9968>. E-mail: zakharova@neurology.ru

Супонева Наталья Александровна – д-р мед. наук, чл.-корр. РАН, директор Института нейрореабилитации и восстановительных технологий¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>. E-mail: nasu2709@mail.ru

Когнитивные нарушения (КН) относятся к достаточно частым проявлениям рассеянного склероза (РС) и могут развиваться при любом типе течения и активности заболевания. Наибольшая распространенность и выраженность КН наблюдаются у пациентов с прогрессирующими формами. При ремиттирующем РС наиболее выраженное ухудшение когнитивных функций отмечается при обострении заболевания, однако у части пациентов КН могут сохраняться и в ремиссии. У небольшого числа пациентов КН могут быть самым значимым симптомом заболевания, кроме того, иногда они становятся единственным проявлением обострения. Несмотря на это, в настоящее время оценке КН в клинической практике уделяется недостаточно внимания, и при определении тяжести или активности заболевания они зачастую не оцениваются вовсе, поскольку не входят в шкалу EDSS. Вместе с тем в последние годы разработан ряд специализированных нейropsychологических тестов и батарей, которые можно использовать при РС как для скрининговой, так и для подробной диагностики КН, а также для оценки их динамики.

Наличие КН негативно влияет на качество жизни пациентов с РС, их социальные взаимодействия, повседневную и профессиональную активность. Влияние препаратов, изменяющих течение РС, на когнитивные функции исследовано лишь в небольшой степени, однако есть данные, что их назначение может уменьшать выраженность КН. Вопросы оптимальной тактики выбора патогенетической терапии

у пациентов с КН изучены недостаточно. Не получено убедительных подтверждений эффективности препаратов, исследованных в качестве симптоматической фармакотерапии КН при РС. Единственным методом с доказанной эффективностью является когнитивная реабилитация. Учитывая ограничения, связанные с ее доступностью и необходимостью достаточно большого количества занятий, актуальным остается поиск методов увеличения ее эффективности, включая использование неинвазивной нейромодуляции, в частности, транскраниальной стимуляции постоянным током или транскраниальной магнитной стимуляции. В данном обзоре кратко рассматриваются основные методы диагностики КН при РС, их патогенетической и симптоматической терапии, методики когнитивной реабилитации и результаты исследований с использованием неинвазивной нейромодуляции.

Ключевые слова: рассеянный склероз, когнитивные нарушения, когнитивная реабилитация, неинвазивная нейромодуляция

Для цитирования: Забилова АХ, Бакулин ИС, Пойдашева АГ, Захарова МН, Супонева НА. Когнитивные нарушения и методы их терапии у пациентов с рассеянным склерозом. Альманах клинической медицины. 2023;51(2):110–125. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-009.

Поступила 28.04.2023; доработана 10.05.2023; принята к публикации 15.05.2023; опубликована онлайн 23.05.2023

¹ ФГБНУ «Научный центр неврологии»; 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80, Российская Федерация

Рассеянный склероз (РС) представляет собой хроническое иммуноопосредованное заболевание центральной нервной системы. Распространенность РС в мире оценивается на уровне 35 на 100 000 населения (2,8 млн пациентов) по оценкам на 2020 г. [1] и значительно колеблется в зависимости от географического региона (от 2 до 165 случаев на 100 000 населения) [2]. В Российской Федерации распространенность РС оценивается в диапазоне 50–80 случаев на 100 000 населения [3, 4].

В последние годы отмечается рост заболеваемости РС в большинстве регионов [5]. При этом РС поражает преимущественно пациентов молодого и среднего возраста, будучи наиболее распространенным нетравматическим заболеванием центральной нервной системы в данной возрастной группе, приводящим к утрате трудоспособности, что обуславливает его высокую медико-социальную значимость [6, 7].

Согласно современным представлениям, в развитии РС важную роль играют генетическая



предрасположенность, вирусные инфекции, географические и другие факторы. В зависимости от типа и длительности течения РС преобладающими патогенетическими механизмами выступают процессы нейровоспаления или нейродегенерации [6–8]. Когнитивные нарушения (КН) у пациентов с РС не относятся к наиболее частым клиническим проявлениям, однако нередко они могут развиваться уже на ранних стадиях заболевания.

Целью данного обзора стало описание распространенности КН при разных формах РС и методов их диагностики, а также обсуждение подходов к патогенетической и симптоматической терапии. Поиск источников на английском и русском языках проводился в базах данных Pubmed и Google Scholar по ключевым словам “multiple sclerosis”, “cognitive impairment”, “cognitive rehabilitation”, “neuromodulation”, “transcranial magnetic stimulation”, «рассеянный склероз», «когнитивные нарушения».

Особенности когнитивных нарушений при рассеянном склерозе

Распространенность КН у пациентов с ремиттирующим РС (РРС) оценивается на уровне 30–45%, у пациентов с прогрессирующим РС (ПРС) достигает 50–75% [9]. КН регистрируются у 20–25% пациентов с клинически или радиологически изолированными синдромами и могут выступать в качестве первого клинического проявления заболевания при наличии обнаруженных ранее бессимптомных очагов демиелинизации [9, 10].

Наиболее высокая выраженность КН отмечается во время обострения. Показано, что при обострении РС наблюдается статистически значимое ухудшение когнитивных функций по сравнению с клинически стабильными пациентами и здоровыми добровольцами. Улучшение показателей когнитивного тестирования отмечается при оценке в динамике через 1 или 3 месяца после обострения, однако у части пациентов когнитивные функции не восстанавливаются до прежнего уровня [11, 12]. По данным одного из проведенных недавно исследований, ухудшение скорости обработки информации регистрируется у пациентов за 30 дней до подтвержденного начала обострения, при этом различия с предшествующими показателями максимальны в течение 1 месяца после обострения и остаются статистически значимыми на протяжении 3 месяцев, тогда как полное восстановление данной когнитивной функции до базового уровня занимает около 1,5 года [13].

Примерно у 2,6% пациентов нарушение когнитивных функций становится наиболее значимым

клиническим проявлением заболевания («фенотип с преобладанием когнитивных нарушений») [14]. Ряд исследователей предлагает понятие «изолированного когнитивного обострения», когда появление новых очагов по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) сопровождается ухудшением когнитивных функций без иных симптомов, но истинная его распространенность остается невыясненной [15, 16]. Постепенное ухудшение когнитивных функций может наблюдаться и у небольшой доли (4–6,5%) «неврологически стабильных» пациентов с РС (то есть пациентов без признаков развития или нарастания иной неврологической симптоматики), при этом вероятность прогрессирования выше в том случае, если при первичной оценке у пациентов уже имеются КН [17].

Несмотря на достаточно высокую распространенность КН при РС, в настоящее время им уделяется недостаточно внимания в клинической практике. Нейропсихологическое тестирование не входит в Расширенную шкалу оценки степени инвалидизации (англ. Expanded Disability Status Scale, EDSS), поэтому КН редко учитываются при определении активности заболевания и тяжести обострения, а также при оценке эффективности препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС) [9, 18]. Показано, что КН в двух и более доменах регистрируются примерно у половины пациентов, удовлетворяющих критериям отсутствия активности заболевания NEDA (англ. No Evidence of Disease Activity) [19]. Модификация EDSS путем добавления оценки КН и утомляемости позволяет увеличить точность диагностики обострений [20]. В связи с этим внедрение методов оценки КН в клиническую практику представляется исключительно важным для своевременного начала терапии обострения и смены ПИТРС. Кроме того, оценка когнитивных функций рекомендуется для увеличения точности определения перехода заболевания ко вторично прогрессирующему течению [21].

Когнитивный дефицит у пациентов с РС, как и другие неврологические симптомы, достаточно гетерогенен. Наиболее часто КН регистрируются в таких доменах, как скорость обработки информации, память, семантическая беглость, несколько реже наблюдаются нарушения исполнительных функций и снижение внимания [22, 23]. По данным крупного исследования с использованием моделей, основанных на событиях (англ. event-based modeling), показано, что у пациентов с РС раньше всего снижается скорость обработки информации, позже присоединяются нарушения



зрительного и вербального научения, а также рабочей памяти/внимания и исполнительных функций [24]. Выраженность КН выше у пациентов старшего возраста, возрастает по мере увеличения длительности заболевания, тяжести инвалидизации по EDSS, а также при поздней постановке диагноза [25].

Как выраженность, так и фенотип КН различаются в зависимости от типа течения РС. В целом для пациентов с ПРС характерна более высокая тяжесть КН по сравнению с РРС, при этом она лишь частично объясняется возрастом пациентов и длительностью течения заболевания [26, 27]. По данным разных исследований, у пациентов с ПРС отмечается преобладание нарушений в таких доменах, как вербальная память, скорость обработки информации, рабочая память и исполнительные функции [28].

В одном из проведенных недавно исследований было выделено несколько фенотипов КН, распространенных у пациентов с РС: легкое нарушение вербальной памяти/семантической беглости, легкие мультидоменные КН, тяжелые нарушения внимания/исполнительных функций, тяжелые мультидоменные нарушения [29]. При этом у пациентов с «ранним» РРС (длительность заболевания менее 5 лет) чаще регистрировались легкие нарушения вербальной памяти/семантической беглости, в то время как для «позднего» РРС или вторично прогрессирующего РС (ВПРС) характерными были мультидоменные КН или нарушения внимания/исполнительных функций [29].

Некоторые исследователи предполагают, что механизмы развития КН различаются в зависимости от типа течения, длительности заболевания и когнитивного домена [30]. Так, в основе снижения скорости обработки информации на ранних стадиях РРС может лежать нарушение целостности нейронных сетей за счет фокальных поражений белого вещества головного мозга (демиелинизация и вторичное аксональное повреждение) [31], а также вовлечение таламуса или некоторых областей мозжечка [32–35]. Нарушения эпизодической памяти могут быть обусловлены атрофией определенных участков серого вещества, в частности, гиппокампа, базальных ядер и некоторых участков коры [36, 37]. При этом ухудшение памяти в ранние сроки может быть связано с повышенной уязвимостью к нейровоспалению таких областей, как зубчатая извилина гиппокампа [38]. Присоединение при РРС нарушений других доменов, в том числе исполнительных функций, вероятно, обусловлено как тяжестью поражения

белого вещества за счет накопления очагов демиелинизации, так и кортикальной атрофией [29, 39–42].

Общие скрининговые шкалы, например, краткий осмотр психического состояния (англ. Mini Mental State Examination, MMSE), недостаточно чувствительны для диагностики КН при РС [43], в связи с чем разработаны специализированные нейропсихологические тесты. Наиболее высокая чувствительность в отношении скрининга показана для символично-цифрового теста (англ. Symbol Digit Modalities Test, SDMT) [44, 45], который входит в состав большинства комплексных нейропсихологических шкал, а также шкалы MSFC (англ. Multiple Sclerosis Functional Composite), оценивающей тяжесть инвалидизации при РС.

Для скрининговой оценки также используется батарея тестов BICAMS (англ. Brief International Cognitive Assessment in Multiple Sclerosis) [46], которая недавно была валидирована на русском языке [47]. Существуют более подробные батареи тестов, например, BRB-N (англ. Brief Repeatable Battery of Neuropsychological tests in multiple sclerosis) [48], MACFIMS (англ. Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis) [49] или BCcogSEP (англ. Battery evaluating Cognitive functions in Multiple Sclerosis) (таблица) [50]. Однако длительное время тестирования ограничивает применение расширенных шкал в рутинной клинической практике. Исследуются компьютерные варианты тестов для оценки когнитивных функций у пациентов с РС [51], но большинство из них пока не валидированы на русском языке. Следует отметить, что оценка с помощью стандартизированных батарей тестов не заменяет полноценного нейропсихологического обследования. Использование SDMT или BICAMS рекомендуется для скрининга КН или оценки изменения когнитивных функций в динамике, а при выявлении КН для уточнения их паттерна и планирования когнитивной реабилитации показано проведение расширенного тестирования и направление к нейропсихологу [44].

КН оказывают значимое влияние на качество жизни пациентов с РС даже на ранних стадиях заболевания [52–54]. Скорость обработки информации – одна из базовых функций, лежащая в основе сложных когнитивных процессов, поэтому ее снижение затрудняет выполнение разных видов интеллектуальной деятельности [44]. КН являются независимым фактором, влияющим на активность пациентов с РС, включая участие в социальных взаимодействиях [55]. Для



Основные шкалы, разработанные для оценки когнитивных функций у пациентов с рассеянным склерозом (по [45], с дополнениями)

Оцениваемая функция	Батареи тестов			
	BICAMS	BRB-N	MACFIMS	BCcogSEP
Скорость обработки информации	SDMT	SDMT	SDMT	DST (WAIS-R)
Рабочая память	–	PASAT 3	PASAT 3, PASAT 2	PASAT 3, PASAT 2, Тест обратного воспроизведения последовательности цифр
Вербальная память	CVLT-II (только непосредственное воспроизведение)	SRT	CVLT-II	SRT (модифицированная версия)
Зрительно-пространственная память	BVMT-R (только непосредственное воспроизведение)	SPART (10/36)	SPART (10/36)	BVMT-R
Исполнительные функции	–	–	D-KEFS sorting test	go/no-go
Вербальная беглость	–	WLG	COWAT	fluP, fluAni
Визуально-пространственное восприятие	–	–	JLO	–
Другие				Последовательности цифр и букв

BCcogSEP, Battery evaluating Cognitive functions in Multiple Sclerosis (Батарея для оценки когнитивных функций у пациентов с рассеянным склерозом); BICAMS, Brief International Cognitive Assessment in Multiple Sclerosis (Краткая международная оценка когнитивных функций при рассеянном склерозе); BRB-N, Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in multiple sclerosis (Короткая повторяемая батарея нейропсихологических тестов у пациентов с рассеянным склерозом); BVMT-R, Brief Visuospatial Memory Test, Revised (Короткий тест на зрительно-пространственную память, пересмотренная версия); COWAT, Controlled Oral Word Association Test (Устный тест контролируемых вербальных ассоциаций); CVLT-II, California Verbal Learning Test, Second edition (Калифорнийский тест вербального обучения, второе издание); D-KEFS sorting test, Delis Kaplan Executive Function System sorting test (Тест сортировки для оценки системы исполнительных функций Делиса Каплана); fluAni, semantic fluency with list of animals (Семантическая беглость с созданием ряда слов – названий животных); fluP, phonetic fluency with list of words beginning with the letter "P" (Фонетическая беглость с созданием ряда слов на букву «П»); JLO, Judgment of Line Orientation test (Тест оценки ориентации линии); MACFIMS, Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (Минимальная оценка когнитивных функций при рассеянном склерозе); PASAT 3, PASAT 2, Paced Auditory Serial Addition Test 3.0 and 2.0 s (Тест аудиального серийного сложения с интервалом 3 и 2 с); SDMT, Symbol Digit Modalities Test (Символьно-цифровой тест); SPART (10/36), Spatial Recall Test (Тест пространственного воспроизведения); SRT, Selective Reminding Test (Тест селективного вспоминания); WAIS, Wechsler Adult Intelligence Scale (Тест интеллекта Векслера); WLG, Word List Generation test (Тест генерирования ряда слов)

ухудшения показателей когнитивного тестирования продемонстрирована более выраженная ассоциация с ограничением повседневной деятельности, чем для таких симптомов, как нарушения равновесия, походки или неловкость в руке [56] либо общая тяжесть заболевания по EDSS [57]. КН приводят к ограничениям профессиональной активности, у пациентов с РС и когнитивным дефицитом повышается частота трудовых замечаний и выговоров [58], а также риск потери места работы [53, 59, 60]. Данные ограничения приводят к снижению их уровня дохода, независимо от физической инвалидизации [61]. КН значительно влияют на приверженность к лечению [62, 63] или принятие решений относительно изменений в его схеме [64]. В связи с этим развитие диагностики и поиск эффективных методов терапии КН представляются актуальной проблемой современной неврологии.

Влияние патогенетических методов терапии на частоту развития когнитивных нарушений у пациентов с рассеянным склерозом

При исследовании эффективности ПИТРС оценке когнитивных функций уделяется гораздо меньше внимания по сравнению с тяжестью симптомов по шкале EDSS или поражением головного мозга по данным МРТ. Обычно показатели когнитивных тестов используются в качестве вторичной/третичной конечной точки или исследуются только в рамках вторичного анализа. Поэтому данные по эффективности ПИТРС в отношении КН у пациентов с РС ограничены и достаточно гетерогенны [65].

Для оценки влияния ПИТРС на когнитивные функции преимущественно используются тесты SDMT или PASAT (англ. Paced Auditory Serial Addition Task, Модифицированный тест скоростного серийного сложения цифр), оценивающие



скорость обработки информации. По данным метаанализа N.C. Landmeyer и соавт., включавшего 44 исследования ПИТРС первой и второй линии у пациентов с РРС, проведенных до 2018 г. ($n = 7131$), показан статистически значимый слабый или умеренный положительный эффект в отношении скорости обработки информации [18]. Статистически значимых различий по эффективности между препаратами первой и второй линии, а также при попарных сравнениях между интерфероном-бета и остальными препаратами (глатирамера ацетат, диметилфумарат, терифлуномид, финголимод, натализумаб, алемтузумаб, ритуксимаб и циклофосфамид) не обнаружено [18]. Напротив, по результатам систематического обзора исследований, проведенных за период 1990–2020 гг., М.Н. Chen и соавт. пришли к выводу, что в настоящее время недостаточно данных в поддержку эффективности фармакологической терапии, включая ПИТРС, в отношении КН, что обусловлено гетерогенностью исследований, а также отсутствием в большинстве из них данных относительно размера эффекта [66]. Следует отметить методологические затруднения, сопряженные с оценкой эффективности ПИТРС в отношении нарушений когнитивных функций, в частности, необходимость учитывать эффект научения, а также сложности с клинической интерпретацией значимости изменений когнитивного тестирования [67].

Несмотря на имеющиеся ограничения, результаты отдельных работ указывают на важность своевременного начала терапии ПИТРС у пациентов с РРС для предотвращения ухудшения когнитивных функций. По данным наблюдательных исследований подтверждена эффективность натализумаба в отношении КН, при этом более короткий срок между постановкой диагноза и назначением натализумаба был ассоциирован с лучшими показателями теста на скорость обработки информации [68–70]. Положительный эффект на показатели SDMT у пациентов с РРС обнаружен при суммарном анализе двух идентичных исследований III фазы (OPERA I и OPERA II) для окрелизумаба, при этом он был статистически значимо выше, чем у пациентов, получавших терапию интерфероном-бета как в общей группе, так и в группе пациентов с имеющимся нарушением скорости обработки информации [71]. Показано, что положительное влияние окрелизумаба на КН обусловлено замедлением прогрессирования, не связанного с активностью заболевания [72]. Положительное влияние на скорость обработки информации показано для препарата озанимода, используемого у пациентов с РРС, при этом оно

статистически значимо выше по сравнению с препаратами интерферона-бета [73].

Механизм протективного действия ПИТРС на когнитивные функции окончательно не выяснен, однако, учитывая результаты описанных выше исследований, можно предположить, что оно обусловлено не только иммуномодулирующим влиянием и уменьшением выраженности нейровоспаления, но и замедлением процессов нейродегенерации и атрофии [42, 74]. Этим можно объяснить и эффект препаратов первой линии: в частности, показано, что положительное влияние терифлуномида на показатели когнитивного тестирования ассоциировано с уменьшением потери объема вещества головного мозга [75].

Вопрос эффективности ПИТРС в отношении прогрессирования КН важен и для определения тактики лечения пациентов с РРС. Особенно актуален он в контексте появления ПИТРС, замедляющих прогрессирование заболевания у пациентов с ВПРС, например, сипонимода. В исследовании III фазы EXPAND показано статистически значимое улучшение показателя SDMT в группе пациентов с ВПРС, получавших сипонимод, тогда как в группе пациентов, принимавших плацебо, данный показатель ухудшался, при этом разница между группами была статистически значимой [76]. Положительное влияние сипонимода не было ассоциировано с количеством обострений, нарастанием тяжести заболевания по EDSS или наличием КН на момент начала терапии. Вместе с тем в данном исследовании не было обнаружено статистически значимых различий между группами по показателям тестов PASAT и BVMT-R (англ. Brief Visuospatial Memory Test, Revised; Короткий тест на зрительно-пространственную память, пересмотренная версия). Улучшение показателей скорости обработки информации при терапии сипонимодом подтверждено и по данным анализа продленного периода исследования EXPAND [77].

Открытым остается вопрос влияния КН на подбор ПИТРС у пациентов, поскольку в большинстве исследований систематически не оценивалось наличие КН на момент назначения терапии. Недостаточно данных по эффективности отдельных ПИТРС в отношении скорости прогрессирования КН у пациентов с имеющимися КН, что позволило бы сделать терапию более стратифицированной. Кроме того, не выяснено, является ли наличие КН показанием к более агрессивной терапии РС. Нет однозначного ответа и на вопрос о необходимости смены ПИТРС при выявлении или увеличении выраженности КН [78, 79]. Целесообразность подобной тактики можно



предположить на основе данных исследований, показывающих, что наличие КН может быть предиктором более тяжелого течения заболевания и его перехода к вторично прогрессирующему течению [80–82]. Следует отметить, что в большинстве исследований использовались показатели тестов на скорость обработки информации, в то время как влияние ПИТРС на другие когнитивные функции изучено в гораздо меньшей степени. Таким образом, оптимальная тактика назначения ПИТРС у пациентов с РС и КН нуждается в дальнейшем изучении.

Симптоматическая терапия когнитивных нарушений у пациентов с рассеянным склерозом

Медикаментозная терапия когнитивных нарушений

Учитывая значимое влияние КН на качество жизни и трудовую деятельность, их коррекция относится к важным аспектам симптоматической терапии и реабилитации пациентов с РС. В настоящее время не получено данных с достаточным уровнем доказательности, подтверждающих эффективность симптоматической фармакотерапии [9, 83]. В частности, в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) не удалось подтвердить эффективность таких препаратов, как мемантин [84, 85], ингибиторов ацетилхолинэстеразы донепезила [86, 87] и ривастигмина [88, 89], а также препаратов гинкго билоба [90, 91]. Статистически значимый эффект в отношении когнитивных функций не был обнаружен и в ранних РКИ с использованием амантадина [92, 93]. Противоречивые данные получены в отношении амфетамина и его производных [94, 95]; модафирила [96] и армодафирила [97]; метилфенидата [98]. Статистически значимое улучшение скорости обработки информации у пациентов с РС и КН ($n=120$) показано в одном РКИ для далфампридина [99]. Однако в других исследованиях данного препарата с участием меньшего числа пациентов получены противоречивые результаты [100, 101].

На основании проведенного недавно систематического обзора исследований фармакологической терапии авторы пришли к заключению, что с достаточно высоким уровнем доказательности можно говорить о неэффективности ингибиторов ацетилхолинэстеразы и мемантина при КН у пациентов с РС [66]. Для остальных препаратов нельзя сформулировать окончательные выводы из-за недостатка доказательной базы. Похожие результаты получены в метаанализе А. Motavalli и соавт., включавшем 31 двойное слепое РКИ,

согласно которому статистически значимый эффект показан только для далфампридина в отношении скорости обработки информации (SDMT), в то время как для остальных препаратов, разделенных на 4 большие группы (ингибиторы холинэстеразы, стимулирующие препараты, растительные препараты и остальные классы) не выявлено статистически значимого влияния на когнитивные функции, оцениваемые с помощью разных тестов, входящих в состав батареи MACFIMS (PASAT, SDMT, CVLT, COWAT) [102]. Результаты данного метаанализа необходимо интерпретировать с осторожностью, учитывая гетерогенность исследований и малый размер эффекта. Таким образом, в настоящее время недостаточно доказательной базы для рекомендации симптоматической фармакотерапии с целью уменьшения выраженности КН у пациентов с РС.

Немедикаментозные методы коррекции когнитивных нарушений

Когнитивный тренинг

В последние годы отмечается рост внимания к немедикаментозным методам коррекции КН при РС, в особенности к различным вариантам когнитивной реабилитации [83]. Глобально методики можно разделить на восстановительные, то есть направленные на уменьшение имеющегося когнитивного дефицита, и адаптационные (компенсаторные), то есть помогающие разработать стратегии поведения для поддержания повседневной активности с учетом КН [103]. По способу проведения методики когнитивной реабилитации делятся на компьютеризованные и некомпьютеризованные, при этом последние могут быть индивидуальными и групповыми. По основной тренируемой функции их можно разделить на мультидоменные и доменспецифические, или направленные на улучшение определенного когнитивного домена (например, эпизодической памяти, внимания или исполнительных функций). Обычно в исследованиях использовались режимы когнитивного тренинга, включающие индивидуальные либо групповые занятия длительностью 45–120 минут, которые проводились 1–3 раза в неделю на протяжении 4–5 недель, реже оценивались более длительные курсы (до 24 недель). Компьютеризованный тренинг в ряде исследований проводился до 5 дней в неделю [104].

Наибольшей доказательной базой обладают методики индивидуального когнитивного тренинга, направленного на улучшение памяти и разработку компенсаторных стратегий, включая mSMT (англ. modified Story Memory Technique,



модифицированная методика запоминания истории) [105] и self-GEN (англ. self-generation learning program, методика обучения самостоятельной генерации) [106]. В первом случае пациенту предлагаются заранее определенные стратегии тренировки памяти, основанные на контексте и воображении, тогда как методика self-GEN опирается на самостоятельную разработку пациентом стратегий запоминания и их применения для решения различных задач [104]. Обе методики показали эффективность в РКИ, при этом mSMT была эффективной и у пациентов с ПРС [106–108]. На основе методики self-GEN была разработана новая программа когнитивной реабилитации STEM (англ. Strategy-based Training to Enhance Memory, основанный на стратегии тренинг для улучшения памяти), которая сочетает самостоятельную разработку стратегии запоминания, интервальное повторение и практикуемое извлечение. Эффективность данной методики подтверждена в опубликованном недавно небольшом исследовании [109], в настоящее время проводится более крупное РКИ для воспроизведения результатов [110]. Эффективность реабилитации памяти с использованием как тренинга с нейропсихологом, так и компьютерных методов, подтверждена в Кокрейновском обзоре [111].

Для тренировки исполнительных функций показана эффективность тренировок, основанных на решении специальных задач на исполнительные функции, а также такой методики, как GAS (англ. Goal Attainment Scale, шкалы достижения цели), направленной на разработку копинг-стратегий для преодоления когнитивных трудностей [112, 113]. Среди методик когнитивного тренинга, нацеленных на тренировку внимания и скорости обработки информации, следует отметить положительные результаты небольших исследований с использованием АРТ (англ. Attention Process Training, тренировка процесса внимания), для которой разработаны как стандартный, так и компьютеризованный варианты. В отношении внимания компьютеризованный тренинг может быть особенно эффективным, поскольку задачи на тренировку этой функции, а также скорости обработки информации зачастую требуют быстрого и многократного предъявления стимулов [114, 115].

В трех слепых РКИ изучали мультидоменные индивидуальные программы нейропсихологической реабилитации [104], однако результаты оказались гетерогенными: в одном исследовании показана эффективность в отношении субъективной оценки КН, но не нейропсихологических тестов [116, 117], тогда как в двух других выявлен

статистически значимый эффект и для нейропсихологического тестирования [118, 119]. При изучении эффективности групповых методик когнитивной реабилитации также получены неоднозначные данные, но в этом случае прямое сравнение исследований затруднительно из-за разных программ реабилитации и их длительности [120, 121].

Несмотря на подтвержденную эффективность когнитивного тренинга, его применение в клинической практике ограничено из-за недостатка специалистов, логистических сложностей и относительно высокой стоимости. В связи с этим актуальной становится разработка методов компьютеризованного когнитивного тренинга, которые могут использоваться отдельно или в сочетании с очными занятиями со специалистом. В метаанализе А. Lampit и соавт. показана эффективность тренинга с применением специальных компьютерных программ в отношении внимания/скорости обработки информации, исполнительных функций, зрительно-пространственной и вербальной памяти; неоднозначные данные получены для рабочей памяти, утомляемости и влияния на повседневную активность [122]. Как и в случае с другими методами когнитивного тренинга, эффект подобных тренировок ограничен по времени, поэтому необходимо их повторение.

Таким образом, в настоящее время только методики когнитивного тренинга имеют доказанную эффективность для коррекции КН. Вместе с тем сохраняются методологические проблемы, затрудняющие оценку эффективности когнитивной реабилитации, включая сложности подбора адекватного контроля для исследований, методов оценки эффекта, а также изучения его клинической значимости, в связи с чем представляется необходимой разработка стандартизированных протоколов для проведения подобных испытаний [83]. Важно отметить, что большинство исследований проводились у пациентов с ПРС, в то время как эффективности когнитивной реабилитации у пациентов с ПРС уделялось гораздо меньше внимания [123].

Еще одним перспективным направлением когнитивной реабилитации у пациентов с РС и КН могут быть физические нагрузки [124, 125]. Теоретической основой их использования стала гипотеза когнитивно-моторного сопряжения, то есть взаимного влияния когнитивных и моторных проявлений при РС. Физическая активность сопряжена с нейропротективным эффектом и в общей популяции, что может играть роль в замедлении появления и прогрессирования КН у пациентов с РС [126]. При РС преимущественно исследовались аэробные или мультимодальные



тренировки различной интенсивности длительно – 30–60 минут по 2–4 раза в неделю, которые выполнялись под руководством инструктора или в домашних условиях. Продолжительность курса варьировала в широком диапазоне от 3 до 24 недель [127, 128]. Учитывая значительную гетерогенность исследований, особенно в отношении количества и длительности занятий, в проведенном недавно метаанализе не удалось подтвердить эффективность тренировок в отношении когнитивных функций при РС [129].

У части пациентов КН ассоциированы с сопутствующими аффективными нарушениями, в связи с чем психотерапевтические методики, например, когнитивно-поведенческая терапия, также потенциально могут увеличить эффективность когнитивной реабилитации в реальной клинической практике. Однако влияние подобных комбинированных подходов (нейропсихологическая реабилитация в сочетании с психотерапией или консультированием) на когнитивные функции у пациентов с РС изучено мало [83].

Неинвазивная нейромодуляция как метод терапии когнитивных нарушений у пациентов с рассеянным склерозом

Помимо медикаментозной терапии альтернативным подходом к коррекции КН у пациентов с РС может быть использование неинвазивной нейромодуляции, в частности, транскраниальной электрической стимуляции (ТЭС) и ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (рТМС). Теоретическим обоснованием их применения служат накопленные данные исследований по изменению активности нейронных сетей у пациентов с РС и КН, модуляция которых возможна с помощью методик неинвазивной стимуляции [130].

Транскраниальная электрическая стимуляция (ТЭС)

Среди методик ТЭС наиболее исследована транскраниальная стимуляция постоянным током (англ. transcranial direct current stimulation, tDCS), при которой генерируемый стимулятором постоянный низкоинтенсивный ток силой 1–2 мА подается на 2 электрода (катод и анод) [131]. Согласно современным представлениям, эффект tDCS обусловлен воздействием на потенциал покоя нервных клеток, изменение которого опосредует влияние стимуляции на механизмы синаптической пластичности [132]. Считается, что направленность эффекта стимуляции зависит от полярности электрода, установленного над стимулируемой областью

(катодная tDCS, ctDCS, оказывает ингибирующее влияние, а анодная, atDCS – активирующее). tDCS исследуется при широком спектре заболеваний нервной системы, а также в фундаментальной когнитивной нейронауке [133, 134].

В ряде небольших исследований получен статистически значимый положительный эффект tDCS на когнитивные функции при РС. F. Mattioli и соавт. обнаружили статистически значимое улучшение показателей скорости обработки информации (SDMT и PASAT) и исполнительных функций (Висконсинский тест сортировки карточек, англ. Wisconsin Card Sorting Test, WCST) после курса из 10 сессий активной atDCS левой дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПФК) (2 мА), проводимой во время когнитивного тренинга, по сравнению с имитацией стимуляции (n=10 пациентов в каждой группе). При этом сразу после завершения курса зарегистрировано улучшение показателей SDMT и WCST, а различия для PASAT и WCST обнаруживались и при оценке через 6 месяцев [135]. Еще в одном исследовании было показано статистически значимое улучшение комплексного внимания и интраиндивидуальной вариабельности выполнения тестов после курса из 10 сессий удаленно контролируемой atDCS левой ДЛПФК (1,5 мА), проводимой во время когнитивного тренинга, по сравнению с контрольной группой (когнитивный тренинг без стимуляции; n=25 и 20 пациентов в активной и контрольной группе соответственно), хотя следует отметить, что для стандартных когнитивных тестов батареи BICAMS статистически значимых различий обнаружено не было [136].

Статистически значимый эффект 8 сессий atDCS левой ДЛПФК (2 мА) по сравнению с имитацией стимуляции (n=12 пациентов в каждой группе) был показан в отношении исполнительных функций и способности к суждению [137]. В другом кросс-соверном исследовании (n=18) авторы сравнили эффективность бифронтальной tDCS (2 мА) с локализацией анода над левой и катода над правой ДЛПФК соответственно с имитацией стимуляции и обнаружили отсутствие улучшения показателя теста n-back с n=1 после активной стимуляции, но не имитации стимуляции, что они интерпретировали как отсутствие эффекта научения за счет возможного негативного влияния ctDCS на правую ДЛПФК. При этом для других тестов (n-back с n=0, 2, SDMT, а также тесты для оценки социальных когнитивных функций) статистически значимых различий обнаружено не было [138]. Учитывая небольшой размер выборки и эффект научения, данные результаты необходимо расценивать как предварительные и интерпретировать с осторожностью.



Доступны данные нескольких исследований tDCS в качестве терапии нейропатической боли или утомляемости у пациентов с РС, в которых показатели когнитивного тестирования использовались как вторичная конечная точка. В кросс-соверном исследовании (n=16) 3 сессий atDCS левой ДЛПФК (2 мА) в качестве терапии нейропатической боли не обнаружено статистически значимого эффекта на показатели теста ANT (англ. Attention Network Test, тест нейросетей внимания) [139]. Еще в одном кросс-соверном исследовании (n=10) 5 сессий atDCS (2 мА) левой ДЛПФК или правой теменной коры в качестве терапии утомляемости не было обнаружено статистически значимого влияния на показатели внимания для обоих протоколов по сравнению с имитацией стимуляции [140].

Эффективность tDCS в отношении когнитивных функций подтверждена результатами мета-анализа, в который были включены протоколы atDCS левой ДЛПФК, правой теменной коры и билатеральной tDCS моторной коры [141]. В мета-анализе, проведенном W. Hsu и соавт., был показан статистически значимый положительный эффект atDCS левой ДЛПФК на скорость обработки информации, которая оценивалась только в одном исследовании, подробнее описанном выше [135], но при этом слабый отрицательный эффект atDCS левой ДЛПФК или правой теменной коры на показатели внимания (три исследования) [142]. Однако результаты данных метаанализов следует интерпретировать с осторожностью с учетом малого количества работ, гетерогенности протоколов и включения в анализ исследований, в которых когнитивное тестирование использовалось в качестве вторичной конечной точки [141].

В одном кросс-соверном исследовании оценивалась эффективность 3 последовательных сессий другой методики ТЭС – транскраниальной стимуляции переменным током случайной частоты (англ. transcranial random noise stimulation, tRNS) левой ДЛПФК в отношении показателей внимания и нейропатической боли у пациентов с РС; статистически значимых различий в показателях теста ANT выявлено не было [143]. Таким образом, использование ТЭС может быть перспективным методом коррекции КН, который можно сочетать онлайн с когнитивным тренингом, однако для подтверждения его эффективности необходимо проведение более крупных РКИ.

Транскраниальная магнитная стимуляция

ТМС представляет собой метод неинвазивной стимуляции головного мозга с помощью переменного

магнитного поля, проникающего сквозь мягкие ткани головы, кости черепа, оболочки мозга и индуцирующего вторичное электрическое поле в ткани головного мозга [144, 145]. При рТМС повторные стимулы, подаваемые с заданной частотой, способны вызывать долговременные изменения возбудимости стимулируемого участка коры и связанных с ним областей путем влияния на механизмы нейропластичности [146, 147]. Благодаря безопасности и неинвазивности рТМС широко используется в качестве метода терапии различных заболеваний нервной системы, включая фармакорезистентную депрессию, нейропатическую боль, постинсультный парез верхней конечности в подостром периоде (уровень доказательности А согласно рекомендациям международной группы экспертов), спастичность нижних конечностей у пациентов с РС, моторные проявления при болезни Паркинсона, фибромиалгию, постинсультную афазию и др. (уровень доказательности В) [148]. Эффективность мультифокусной высокочастотной рТМС в комбинации с когнитивным тренингом подтверждена в отношении терапии КН у пациентов с болезнью Альцгеймера (уровень доказательности С) [148]. Кроме того, разные протоколы рТМС интенсивно исследуются при КН другой этиологии [149, 150].

Значимой проблемой терапевтического использования рТМС является вариабельность ответа на стимуляцию. Уменьшить ее можно при помощи навигационной ТМС, когда выбор мишени осуществляется по индивидуальным данным структурной МРТ, что может быть особенно важным для проведения стимуляции немоторных областей [145, 151]. Навигационная ТМС также позволяет снизить вариабельность позиционирования койла во время разных сессий стимуляции. Помимо этого, в практику внедряется роботизированная навигационная ТМС, когда использование специального манипулятора позволяет обеспечить сохранение максимально точной позиции койла в течение всей сессии стимуляции [152].

Одна из часто используемых мишеней для стимуляции при КН различной этиологии – ДЛПФК [149]. Учитывая данные, показывающие изменения коннективности ДЛПФК у пациентов с РС и КН, стимуляция данной области может быть потенциально эффективным подходом для их коррекции [130]. Предварительные данные по эффективности функциональной МРТ-направленной высокочастотной рТМС правой ДЛПФК у пациентов с РРС показаны в кросс-соверном исследовании Н.Е. Hulst и соавт., в котором у пациентов с РРС после одной сессии рТМС



правой ДЛПФК наблюдалось статистически значимое улучшение выполнения теста n-back ($n=2$ и 3) на пространственную рабочую память [153]. В этом исследовании дополнительно проанализированы изменения активации и эффективной коннективности по данным функциональной МРТ с парадигмой. После рТМС наблюдалось исчезновение статистически значимых различий активации левой ДЛПФК между пациентами и здоровыми добровольцами, в то время как до проведения стимуляции активация в данной области была выше у пациентов. После реальной ТМС наблюдалось повышение эффективной коннективности правой ДЛПФК с правым хвостатым ядром, околопоясными извилинами билатерально и полюсом лобной доли по сравнению с имитацией стимуляции. Авторы предположили, что одним из механизмов действия рТМС у пациентов с РРС и КН может быть усиление эффективности работы нейронных сетей, участвующих в реализации когнитивной задачи [153]. Результаты исследования представляют интерес для дальнейшего изучения ТМС в качестве терапии КН при

РС. Сохраняются проблемы поиска наиболее эффективных протоколов рТМС у пациентов с РС, включая оптимальную частоту стимуляции, выбор мишени, возможное использование мультисфокусной стимуляции или комбинации с когнитивным тренингом.

Заключение

Изучение спектра КН у пациентов с РС, механизмов их развития, клинической и прогностической значимости – важное направление современной неврологии. Открытым остается вопрос о влиянии КН на терапевтическую тактику у пациентов с РС, в том числе выявление обострений и подбор ПИТРС. Учитывая высокую распространенность КН при РС, их негативное воздействие на качество жизни пациентов, профессиональную и повседневную активность уже на ранних стадиях заболевания, а также отсутствие эффективных методов симптоматической терапии, актуальным представляется поиск новых подходов к терапии КН, включая применение методик неинвазивной нейромодуляции. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы «Восстановление и адаптация больных с повреждением нервной системы: современные возможности изучения механизмов, практико-ориентированные подходы» (номер государственной регистрации 122041800162-9).

Конфликт интересов

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

Участие авторов

А.Х. Забирова – концепция статьи, поиск и анализ литературы, написание и редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; И.С. Бакулин – концепция статьи, поиск и анализ литературы, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; А.Г. Пойдашева – поиск и анализ литературы, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; М.Н. Захарова и Н.А. Супонева – анализ литературы, 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.

Список литературы / References

- Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, Robertson N, La Rocca N, Uitendhaag B, van der Mei I, Wallin M, Helme A, Angood Napier C, Rijke N, Baneke P. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler*. 2020;26(14):1816–1821. doi: 10.1177/1352458520970841.
- GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18(3):269–285. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30443-5.
- Ласков ВБ, Логачева ЕА, Третьякова ЕЕ, Гриднев МА. Клинико-эпидемиологические особенности больных рассеянным склерозом в Курской области. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(1):55–60. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1-55-60. [Laskov VB, Logacheva EA, Tretyakova EE, Gridnev MA. [Clinical and epidemiological features of patients with multiple sclerosis in the Kursk Region]. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(1):55–60. Russian. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1-55-60.]
- Смагина ИВ, Ельчанинова ЕЮ, Ельчанинова СА. Рассеянный склероз в Алтайском крае: результаты проспективного эпидемиологического исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(2-2):7–11. doi: 10.17116/jnevro2019119227. [Smagina IV, Elchaninova EYu, Elchaninova SA. [Multiple sclerosis in the Altai region of Russia: a prospective epidemiological study]. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(2-2):7–11. Russian. doi: 10.17116/jnevro2019119227.]
- Koch-Henriksen N, Magyari M. Apparent changes in the epidemiology and severity of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2021;17(11):676–688. doi: 10.1038/s41582-021-00556-y.
- Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol*. 2018;31(6):752–759. doi: 10.1097/WCO.0000000000000622.
- Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol*. 2019;26(1):27–40. doi: 10.1111/ene.13819.
- Захарова МН, Абрамова АА, Аскарова ЛШ, Бакулин ИС, Брюхов ВВ, Васильев АВ, Елисеева ДД, Закройщикова ИВ, Иванова МВ, Коржова ЮЕ, Кочергин ИА, Кротенкова ИА,



- Кротенкова МВ, Лысогорская ЕВ, Полежаева НВ, Рослякова АА, Симанив ТО, Сурнина ЗВ, Теунова МХ, Щепарева МЕ. Расеянный склероз: вопросы диагностики и лечения. М.: Медиа Менте; 2018. 240 с. [Zakharova MN, Abramova AA, Askarova LSh, Bakulin IS, Bryukhov VV, Vasiliev AV, Eliseeva DD, Zakroyshchikova IV, Ivanova MV, Korzhova JE, Kochergin IA, Krotchenkova IA, Krotchenkova MV, Lysogorskaya EV, Polekhina NV, Rosliakova AA, Simaniv TO, Surnina ZV, Teunova MKh, Shchepareva ME. [Multiple sclerosis: questions of diagnostics and treatment]. Moscow: Media Mente; 2018. 240 p. Russian.]
9. Benedict RHB, Amato MP, DeLuca J, Geurts JGG. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *Lancet Neurol*. 2020;19(10):860–871. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30277-5.
10. Amato MP, Hakiki B, Goretti B, Rossi F, Stromillo ML, Giorgio A, Roscio M, Ghezzi A, Guidi L, Bartolozzi ML, Portaccio E, De Stefano N; Italian RIS/MS Study Group. Association of MRI metrics and cognitive impairment in radiologically isolated syndromes. *Neurology*. 2012;78(5):309–314. doi: 10.1212/WNL.0b013e31824528c9.
11. Giedraitiene N, Kaubrys G, Kizlaitiene R. Cognition During and After Multiple Sclerosis Relapse as Assessed With the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis. *Sci Rep*. 2018;8(1):8169. doi: 10.1038/s41598-018-26449-7.
12. Benedict RH, Pol J, Yasin F, Hojnacki D, Kolb C, Eckert S, Tacca B, Drake A, Wojcik C, Morrow SA, Jakimovski D, Fuchs TA, Dwyer MG, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B. Recovery of cognitive function after relapse in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2021;27(1):71–78. doi: 10.1177/1352458519898108.
13. McKay KA, Bedri SK, Manouchehrinia A, Stawiarz L, Olsson T, Hillert J, Fink K. Reduction in Cognitive Processing Speed Surrounding Multiple Sclerosis Relapse. *Ann Neurol*. 2022;91(3):417–423. doi: 10.1002/ana.26301.
14. Zurawski J, Healy BC, Ratajska A, Barker L, Glanz BI, Houtchens M. Identification of a predominant cognitive phenotype in patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2020;27(6):1083–1088. doi: 10.1111/ene.14186.
15. Pardini M, Uccelli A, Grafman J, Yaldizli Ö, Mancardi G, Roccatagliata L. Isolated cognitive relapses in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(9):1035–1037. doi: 10.1136/jnnp-2013-307275.
16. Meli R, Roccatagliata L, Capello E, Bruschi N, Uccelli A, Mancardi G, Inglese M, Pardini M. Ecological impact of isolated cognitive relapses in MS. *Mult Scler*. 2020;26(1):114–117. doi: 10.1177/1352458518813722.
17. Motyl J, Friedova L, Vaneckova M, Krasensky J, Lorincz B, Blahova Dusankova J, Andelova M, Fuchs TA, Kubala Havrdova E, Benedict RHB, Horakova D, Uher T. Isolated Cognitive Decline in Neurologically Stable Patients with Multiple Sclerosis. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(3):464. doi: 10.3390/diagnostics11030464.
18. Landmeyer NC, Bürkner PC, Wiendl H, Ruck T, Hartung HP, Holling H, Meuth SG, Johnen A. Disease-modifying treatments and cognition in relapsing-remitting multiple sclerosis: A meta-analysis. *Neurology*. 2020;94(22):e2373–e2383. doi: 10.1212/WNL.0000000000009522.
19. Damasceno A, Pimentel-Silva LR, Damasceno BP, Cendes F. Exploring the performance of outcome measures in MS for predicting cognitive and clinical progression in the following years. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;46:102513. doi: 10.1016/j.msard.2020.102513.
20. Morrow SA, Conway D, Fuchs T, Wojcik C, Unverdi M, Yasin F, Pol J, Eckert S, Hojnacki DH, Dwyer M, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B, Benedict RH. Quantifying cognition and fatigue to enhance the sensitivity of the EDSS during relapses. *Mult Scler*. 2021;27(7):1077–1087. doi: 10.1177/1352458520973618.
21. Lus G, Bassano MA, Brescia Morra V, Bonavita S, Gallo A, Maimone D, Malerba L, Maniscalco GT, Saccà F, Salemi G, Turrini R, Cottone S, Sessa E, Buccafusca M, Grimaldi LME. Unmet needs and gaps in the identification of secondary progression in multiple sclerosis: a Southern Italy healthcare professionals' perspective. *Neurol Sci*. 2023;44(1):45–58. doi: 10.1007/s10072-022-06402-3.
22. Planche V, Gibelin M, Cregut D, Pereira B, Clavelou P. Cognitive impairment in a population-based study of patients with multiple sclerosis: differences between late relapsing-remitting, secondary progressive and primary progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2016;23(2):282–289. doi: 10.1111/ene.12715.
23. Leavitt VM, Tosto G, Riley CS. Cognitive phenotypes in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2018;265(3):562–566. doi: 10.1007/s00415-018-8747-5.
24. Wojcik C, Fuchs TA, Tran H, Dwyer MG, Jakimovski D, Unverdi M, Weinstock-Guttman B, Zivadinov R, Eshaghi A, Benedict RH. Staging and stratifying cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2022;28(3):463–471. doi: 10.1177/13524585211011390.
25. Ruano L, Portaccio E, Goretti B, Niccolai C, Severo M, Patti F, Cilia S, Gallo P, Grossi P, Ghezzi A, Roscio M, Mattioli F, Stampatori C, Trojano M, Viterbo RG, Amato MP. Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Mult Scler*. 2017;23(9):1258–1267. doi: 10.1177/1352458516674367.
26. Johnen A, Landmeyer NC, Bürkner PC, Wiendl H, Meuth SG, Holling H. Distinct cognitive impairments in different disease courses of multiple sclerosis—A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;83:568–578. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.09.005.
27. Renner A, Baetge SJ, Filser M, Ullrich S, Lassek C, Penner IK. Characterizing cognitive deficits and potential predictors in multiple sclerosis: A large nationwide study applying Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis in standard clinical care. *J Neuropsychol*. 2020;14(3):347–369. doi: 10.1111/jnp.12202.
28. Brochet B, Clavelou P, Defer G, De Seze J, Louapre C, Magnin E, Ruet A, Thomas-Anterion C, Vermersch P. Cognitive Impairment in Secondary Progressive Multiple Sclerosis: Effect of Disease Duration, Age, and Progressive Phenotype. *Brain Sci*. 2022;12(2):183. doi: 10.3390/brainsci12020183.
29. De Meo E, Portaccio E, Giorgio A, Ruano L, Goretti B, Niccolai C, Patti F, Chisari CG, Gallo P, Grossi P, Ghezzi A, Roscio M, Mattioli F, Stampatori C, Simone M, Viterbo RG, Bonacchi R, Rocca MA, De Stefano N, Filippi M, Amato MP. Identifying the Distinct Cognitive Phenotypes in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2021;78(4):414–425. doi: 10.1001/jama-neurol.2020.4920.
30. Brochet B, Ruet A. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis With Regards to Disease Duration and Clinical Phenotypes. *Front Neurol*. 2019;10:261. doi: 10.3389/fneur.2019.00261.
31. Zhang J, Cortese R, De Stefano N, Giorgio A. Structural and Functional Connectivity Substrates of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2021;12:671894. doi: 10.3389/fneur.2021.671894.
32. Bergsland N, Zivadinov R, Dwyer MG, Weinstock-Guttman B, Benedict RH. Localized atrophy of the thalamus and slowed cognitive processing speed in MS patients. *Mult Scler*. 2016;22(10):1327–1336. doi: 10.1177/1352458515616204.
33. Moroso A, Ruet A, Lamargue-Hamel D, Munsch F, Deloire M, Coupé P, Ouallet JC, Planche V, Moscufo N, Meier DS, Tournias T, Guttmann CR, Dousset V, Brochet B. Posterior lobules of the cerebellum and information processing speed at various stages of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(2):146–151. doi: 10.1136/jnnp-2016-313867.
34. Meijer KA, van Geest Q, Eijlers AJC, Geurts JGG, Schoonheim MM, Hulst HE. Is impaired information processing speed a matter of structural or functional damage in MS? *Neuroimage Clin*. 2018;20:844–850. doi: 10.1016/j.nicl.2018.09.021.
35. Dekker I, Schoonheim MM, Venkatraghavan V, Eijlers AJC, Brouwer I, Bron EE, Klein S, Wattjes MP, Wink AM, Geurts JGG, Uitendhaag BMJ, Oxtoby NP, Alexander DC, Vrenken H, Killestein J, Barkhof F, Wotschel V. The sequence of structural, functional and cog-



- nitive changes in multiple sclerosis. *Neuroimage Clin.* 2021;29:102550. doi: 10.1016/j.nicl.2020.102550.
36. Preziosa P, Rocca MA, Pagani E, Stromillo ML, Enzinger C, Gallo A, Hulst HE, Atzori M, Pareto D, Riccitelli GC, Copetti M, De Stefano N, Fazekas F, Biseco A, Barkhof F, Yousry TA, Arévalo MJ, Filippi M; MAGNIMS Study Group. Structural MRI correlates of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis: A Multicenter Study. *Hum Brain Mapp.* 2016;37(4):1627–1644. doi: 10.1002/hbm.23125.
 37. Lommers E, Guillemin C, Reuter G, Fouarge E, Delrue G, Collette F, Degueldre C, Baiteau E, Maquet P, Phillips C. Voxel-Based quantitative MRI reveals spatial patterns of grey matter alteration in multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp.* 2021;42(4):1003–1012. doi: 10.1002/hbm.25274.
 38. Planche V, Panatier A, Hiba B, Ducourneau EG, Raffard G, Dubourdieu N, Maitre M, Lesté-Lasserre T, Brochet B, Dousset V, Desmedt A, Olliet SH, Tourdias T. Selective dentate gyrus disruption causes memory impairment at the early stage of experimental multiple sclerosis. *Brain Behav Immun.* 2017;60:240–254. doi: 10.1016/j.bbi.2016.11.010.
 39. Vollmer T, Huynh L, Kelley C, Galebach P, Signorovitch J, DiBernardo A, Sasane R. Relationship between brain volume loss and cognitive outcomes among patients with multiple sclerosis: a systematic literature review. *Neurol Sci.* 2016;37(2):165–179. doi: 10.1007/s10072-015-2400-1.
 40. Wybrecht D, Reuter F, Pariollaud F, Zaaraoui W, Le Troter A, Rico A, Confort-Gouny S, Soulier E, Guye M, Maarouf A, Ranjeva JP, Pelletier J, Audoin B. New brain lesions with no impact on physical disability can impact cognition in early multiple sclerosis: A ten-year longitudinal study. *PLoS One.* 2017;12(11):e0184650. doi: 10.1371/journal.pone.0184650.
 41. Ouellette R, Bergendal Å, Shams S, Martola J, Mainero C, Kristoffersen Wiberg M, Fredrikson S, Granberg T. Lesion accumulation is predictive of long-term cognitive decline in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2018;21:110–116. doi: 10.1016/j.msard.2018.03.002.
 42. Stellmann JP, Wanke N, Maarouf A, Gellissen S, Heesen C, Audoin B, Gold SM, Zaaraoui W, Poettgen J. Cognitive performance shows domain specific associations with regional cortical thickness in multiple sclerosis. *Neuroimage Clin.* 2021;30:102606. doi: 10.1016/j.nicl.2021.102606.
 43. Korakas N, Tsolaki M. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: A Review of Neuropsychological Assessments. *Cogn Behav Neurol.* 2016;29(2):55–67. doi: 10.1097/WNN.0000000000000097.
 44. Kalb R, Beier M, Benedict RH, Charvet L, Costello K, Feinstein A, Gingold J, Goverover Y, Halper J, Harris C, Kostich L, Krupp L, Lathi E, LaRocca N, Thrower B, DeLuca J. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Mult Scler.* 2018;24(13):1665–1680. doi: 10.1177/1352458518803785.
 45. Ruet A, Brochet B. Cognitive assessment in patients with multiple sclerosis: From neuropsychological batteries to ecological tools. *Ann Phys Rehabil Med.* 2020;63(2):154–158. doi: 10.1016/j.rehab.2018.01.006.
 46. Langdon DW, Amato MP, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, Hämäläinen P, Hartung HP, Krupp L, Penner IK, Reder AT, Benedict RH. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler.* 2012;18(6):891–898. doi: 10.1177/1352458511431076.
 47. Evdoshenko E, Laskova K, Shumilina M, Nekrashevich E, Andreeva M, Neofidov N, Kalinin I, Nikitchenko D, Rogozina A, Kupaeva A, Bulanov I, Bakirtzis C, Grigoriadis N, Khachanova N, Davydovskaya M, Makshakov G. Validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) in the Russian Population. *J Int Neuropsychol Soc.* 2022;28(5):503–510. doi: 10.1017/S1355617721000722.
 48. Rao SM; Cognitive Function Study Group of the National Multiple Sclerosis Society. A manual for brief repeatable battery of the neuropsychological tests in multiple sclerosis. Milwaukee, WI: Medical College of Wisconsin; 1990.
 49. Benedict RH, Cookfair D, Gavett R, Gunther M, Munschauer F, Garg N, Weinstock-Guttman B. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *J Int Neuropsychol Soc.* 2006;12(4):549–558. doi: 10.1017/s1355617706060723.
 50. Dujardin K, Sockeel P, Cabaret M, De Sèze J, Vermersch P. La BCcogSEP: une batterie courte d'évaluation des fonctions cognitives destinées aux patients souffrant de sclérose en plaques [BCcogSEP: a French test battery evaluating cognitive functions in multiple sclerosis]. *Rev Neurol (Paris).* 2004;160(1):51–62. French. doi: 10.1016/s0035-3787(04)70847-4.
 51. Wojcik CM, Beier M, Costello K, DeLuca J, Feinstein A, Goverover Y, Gudesblatt M, Jaworski M 3rd, Kalb R, Kostich L, LaRocca NG, Rodgers JD, Benedict RH; National MS Society Cognition Work Team. Computerized neuropsychological assessment devices in multiple sclerosis: A systematic review. *Mult Scler.* 2019;25(14):1848–1869. doi: 10.1177/1352458519879094.
 52. Glanz BI, Healy BC, Rintell DJ, Jaffin SK, Bakshi R, Weiner HL. The association between cognitive impairment and quality of life in patients with early multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2010;290(1–2):75–79. doi: 10.1016/j.jns.2009.11.004.
 53. Campbell J, Rashid W, Cercignani M, Langdon D. Cognitive impairment among patients with multiple sclerosis: associations with employment and quality of life. *Postgrad Med J.* 2017;93(1097):143–147. doi: 10.1136/postgradmedj-2016-134071.
 54. Gil-González I, Martín-Rodríguez A, Conrad R, Pérez-San-Gregorio MÁ. Quality of life in adults with multiple sclerosis: a systematic review. *BMJ Open.* 2020;10(11):e041249. doi: 10.1136/bmjopen-2020-041249.
 55. Hughes AJ, Hartoonian N, Parmenter B, Haselkorn JK, Lovera JF, Bourdette D, Turner AP. Cognitive Impairment and Community Integration Outcomes in Individuals Living With Multiple Sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015;96(11):1973–1979. doi: 10.1016/j.apmr.2015.07.003.
 56. Cattaneo D, Lamers I, Bertoni R, Feys P, Jonsdottir J. Participation Restriction in People With Multiple Sclerosis: Prevalence and Correlations With Cognitive, Walking, Balance, and Upper Limb Impairments. *Arch Phys Med Rehabil.* 2017;98(7):1308–1315. doi: 10.1016/j.apmr.2017.02.015.
 57. Højsgaard Chow H, Schreiber K, Magyari M, Ammitzbøll C, Börnsen L, Romme Christensen J, Ratzner R, Soelberg Sørensen P, Selbjerg F. Progressive multiple sclerosis, cognitive function, and quality of life. *Brain Behav.* 2018;8(2):e00875. doi: 10.1002/brb3.875.
 58. Kordovski VM, Frndak SE, Fisher CS, Rodgers J, Weinstock-Guttman B, Benedict RHB. Identifying employed multiple sclerosis patients at-risk for job loss: When do negative work events pose a threat? *Mult Scler Relat Disord.* 2015;4(5):409–413. doi: 10.1016/j.msard.2015.07.005.
 59. Morrow SA, Drake A, Zivadinov R, Munschauer F, Weinstock-Guttman B, Benedict RH. Predicting loss of employment over three years in multiple sclerosis: clinically meaningful cognitive decline. *Clin Neuropsychol.* 2010;24(7):1131–1145. doi: 10.1080/13854046.2010.511272.
 60. Renner A, Baetge SJ, Filser M, Penner IK. Working ability in individuals with different disease courses of multiple sclerosis: Factors beyond physical impairment. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;46:102559. doi: 10.1016/j.msard.2020.102559.
 61. Kavaliunas A, Danylaite Karrenbauer V, Gyllenstein H, Manouchehrinia A, Glaser A, Olsson T, Alexanderson K, Hillert J. Cognitive function is a major determinant of income among multiple sclerosis patients in Sweden acting independently from physical disability. *Mult Scler.* 2019;25(1):104–112. doi: 10.1177/1352458517740212.
 62. Bruce JM, Hancock LM, Arnett P, Lynch S. Treatment adherence in multiple sclerosis: association with emotional status, personality, and cognition. *J Behav Med.* 2010;33(3):219–227. doi: 10.1007/s10865-010-9247-y.



63. Giedraitienė N, Taluntienė V, Kaubrys G. Relationship between cognition and treatment adherence to disease-modifying therapy in multiple sclerosis: a prospective, cross-sectional study. *Sci Rep*. 2022;12(1):12447. doi: 10.1038/s41598-022-16790-3.
64. Saposnik G, Andhavarapu S, Sainz de la Maza S, Castillo-Triviño T, Borges M, Barón BP, Sotoca J, Alonso A, Caminero AB, Borrega L, Sánchez-Menoyo JL, Barrero-Hernández FJ, Calles C, Brieva L, Blasco MR, García-Soto JD, Del Campo-Amigo M, Navarro-Cantó L, Agüera E, Garcés M, Carmona O, Gabaldón-Torres L, Forero L, Hervás M, García-Arcelay E, Terzaghi M, Gómez-Ballesteros R, Maurino J. Delayed cognitive processing and treatment status quo bias in early-stage multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;68:104138. doi: 10.1016/j.msard.2022.104138.
65. Preziosa P, Conti L, Rocca MA, Filippi M. Effects on cognition of DMTs in multiple sclerosis: moving beyond the prevention of inflammatory activity. *J Neurol*. 2022;269(2):1052–1064. doi: 10.1007/s00415-021-10832-y.
66. Chen MH, Goverover Y, Genova HM, DeLuca J. Cognitive Efficacy of Pharmacologic Treatments in Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *CNS Drugs*. 2020;34(6):599–628. doi: 10.1007/s40263-020-00734-4.
67. Labiano-Fontcuberta A, Monreal E, Benito-León J. Time to rethink the reported disease-modifying treatment effects on cognitive outcomes: Methods and interpretative caveats. *Front Neurol*. 2022;13:995690. doi: 10.3389/fneur.2022.995690.
68. Perumal J, Fox RJ, Balabanov R, Balcer LJ, Galetta S, Makh S, Santra S, Hotermans C, Lee L. Outcomes of natalizumab treatment within 3 years of relapsing-remitting multiple sclerosis diagnosis: a prespecified 2-year interim analysis of STRIVE. *BMC Neurol*. 2019;19(1):116. doi: 10.1186/s12883-019-1337-z.
69. Perumal J, Fox RJ, Balabanov R, Balcer LJ, Galetta S, Makh S, Santra S, Hotermans C, Lee L. Outcomes of natalizumab treatment within 3 years of relapsing-remitting multiple sclerosis diagnosis: a prespecified 2-year interim analysis of STRIVE. *BMC Neurol*. 2019;19(1):116. doi: 10.1186/s12883-019-1337-z.
70. Ontaneda D, Mowry EM, Newsome SD, Naismith RT, Nicholas J, Fisher E, de Moor C, Bohn J, Ho PR, Sandrock A, Rudick R, Williams JR. Benefits of early treatment with natalizumab: a real-world study. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;68:104216. doi: 10.1016/j.msard.2022.104216.
71. Cohan SL, Benedict RH, Seze JD, Hauser S, Kappos L, Wolinsky JS, Julian L, Villoslada P, Han J, Pradhan A, Miller AE. Time to Cognitive Worsening in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in Ocrelizumab Phase III Trials (S44.005). *Neurology*. 2018;90(15 Suppl):S44.005.
72. Benedict R, de Seze J, Hauser SL, Hartung HP, Kappos L, Overell J, Koendgen H, Wang Q, Sauter A, Manfrini M, Cohan S. Clinically Meaningful Decline on SDMT Primarily Occurs Independently of Relapses and Is Slowed by Ocrelizumab in Patients with Multiple Sclerosis: Results from the Pooled OPERA Studies (1290). *Neurology*. 2020;94(15 Suppl):1290.
73. DeLuca J, Schippling S, Montalban X, Kappos L, Cree BAC, Comi G, Arnold DL, Hartung HP, Sheffield JK, Liu H, Silva D, Cohen JA. Effect of Ozanimod on Symbol Digit Modalities Test Performance in Relapsing MS. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;48:102673. doi: 10.1016/j.msard.2020.102673.
74. Conti L, Preziosa P, Meani A, Pagani E, Valsasina P, Marchesi O, Vizzino C, Rocca MA, Filippi M. Unraveling the substrates of cognitive impairment in multiple sclerosis: A multiparametric structural and functional magnetic resonance imaging study. *Eur J Neurol*. 2021;28(11):3749–3759. doi: 10.1111/ene.15023.
75. Sprenger T, Kappos L, Sormani MP, Miller AE, Poole EM, Cavalier S, Wuerfel J. Effects of teriflunomide treatment on cognitive performance and brain volume in patients with relapsing multiple sclerosis: Post hoc analysis of the TEMSO core and extension studies. *Mult Scler*. 2022;28(11):1719–1728. doi: 10.1177/13524585221089534.
76. Benedict RHB, Tomic D, Cree BA, Fox R, Giovannoni G, Bar-Or A, Gold R, Vermersch P, Pohlmann H, Wright I, Karlsson G, Dahlke F, Wolf C, Kappos L. Siponimod and Cognition in Secondary Progressive Multiple Sclerosis: EXPAND Secondary Analyses. *Neurology*. 2021;96(3):e376–e386. doi: 10.1212/WNL.0000000000011275.
77. Cree BA, Arnold DL, Fox RJ, Gold R, Vermersch P, Benedict RH, Bar-Or A, Piani-Meier D, Rouyre N, Ritter S, Kilaru A, Karlsson G, Giovannoni G, Kappos L. Long-term efficacy and safety of siponimod in patients with secondary progressive multiple sclerosis: Analysis of EXPAND core and extension data up to >5 years. *Mult Scler*. 2022;28(10):1591–1605. doi: 10.1177/13524585221083194.
78. Weinstock-Guttman B, Eckert S, Benedict RH. A decline in cognitive function should lead to a change in disease-modifying therapy - Yes. *Mult Scler*. 2018;24(13):1681–1682. doi: 10.1177/1352458518783364.
79. Portaccio E. A decline in cognitive function should lead to a change in disease-modifying therapy - No. *Mult Scler*. 2018;24(13):1683–1684. doi: 10.1177/1352458518783357.
80. Moccia M, Lanzillo R, Palladino R, Chang KC, Costabile T, Russo C, De Rosa A, Carotenuto A, Saccà F, Maniscalco GT, Brescia Morra V. Cognitive impairment at diagnosis predicts 10-year multiple sclerosis progression. *Mult Scler*. 2016;22(5):659–667. doi: 10.1177/1352458515599075.
81. Carotenuto A, Moccia M, Costabile T, Signoriello E, Paolicelli D, Simone M, Lus G, Brescia Morra V, Lanzillo R; Cognipred study group. Associations between cognitive impairment at onset and disability accrual in young people with multiple sclerosis. *Sci Rep*. 2019;9(1):18074. doi: 10.1038/s41598-019-54153-7.
82. Heled E, Aloni R, Achiron A. Cognitive functions and disability progression in relapsing-remitting multiple sclerosis: A longitudinal study. *Appl Neuropsychol Adult*. 2021;28(2):210–219. doi: 10.1080/23279095.2019.1624260.
83. DeLuca J, Chiaravalloti ND, Sandroff BM. Treatment and management of cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2020;16(6):319–332. doi: 10.1038/s41582-020-0355-1.
84. Lovera JF, Frohman E, Brown TR, Bandari D, Nguyen L, Yadav V, Stuve O, Karman J, Bogardus K, Heimbürger G, Cua L, Remington G, Fowler J, Monahan T, Kilcup S, Courtney Y, McAleenan J, Butler K, Wild K, Whitham R, Bourdette D. Memantine for cognitive impairment in multiple sclerosis: a randomized placebo-controlled trial. *Mult Scler*. 2010;16(6):715–723. doi: 10.1177/1352458510367662.
85. Peyro Saint Paul L, Creveuil C, Heinzlef O, De Seze J, Vermersch P, Castelnovo G, Cabre P, Deboveverie M, Brochet B, Dupuy B, Lebiez P, Sartori É, Clavelou P, Brassat D, Lebrun-Frenay C, Daplaud D, Pelletier J, Coman I, Hautecoeur P, Tourbah A, Defer G. Efficacy and safety profile of memantine in patients with cognitive impairment in multiple sclerosis: A randomized, placebo-controlled study. *J Neurol Sci*. 2016;363:69–76. doi: 10.1016/j.jns.2016.02.012.
86. Krupp LB, Christodoulou C, Melville P, Scherl WF, MacAllister WS, Elkins LE. Donepezil improved memory in multiple sclerosis in a randomized clinical trial. *Neurology*. 2004;63(9):1579–1585. doi: 10.1212/01.wnl.0000142989.09633.5a.
87. Krupp LB, Christodoulou C, Melville P, Scherl WF, Pai LY, Muenz LR, He D, Benedict RH, Goodman A, Rizvi S, Schwid SR, Weinstock-Guttman B, Westervelt HJ, Wishart H. Multicenter randomized clinical trial of donepezil for memory impairment in multiple sclerosis. *Neurology*. 2011;76(17):1500–1507. doi: 10.1212/WNL.0b013e318218107a.
88. Huolman S, Hämäläinen P, Vorobyev V, Ruutiainen J, Parkkola R, Laine T, Hämäläinen H. The effects of rivastigmine on processing speed and brain activation in patients with multiple sclerosis and subjective cognitive fatigue. *Mult Scler*. 2011;17(11):1351–1361. doi: 10.1177/1352458511412061.
89. Mäurer M, Ortler S, Baier M, Meergans M, Scherer P, Hofmann W, Tracik F. Randomised multicentre trial on safety and efficacy of rivastigmine in cognitively impaired multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2013;19(5):631–638. doi: 10.1177/1352458512463481.



90. Lovera J, Bagert B, Smoot K, Morris CD, Frank R, Bogardus K, Wild K, Oken B, Whitham R, Bourdette D. Ginkgo biloba for the improvement of cognitive performance in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Mult Scler.* 2007;13(3):376–385. doi: 10.1177/1352458506071213.
91. Lovera JF, Kim E, Heriza E, Fitzpatrick M, Hunziker J, Turner AP, Adams J, Stover T, San-georzan A, Sloan A, Howieson D, Wild K, Haselkorn J, Bourdette D. Ginkgo biloba does not improve cognitive function in MS: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology.* 2012;79(12):1278–1284. doi: 10.1212/WNL.0b013e31826aac60.
92. Geisler MW, Sliwinski M, Coyle PK, Masur DM, Doscher C, Krupp LB. The effects of amantadine and pemoline on cognitive functioning in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 1996;53(2):185–188. doi: 10.1001/archneur.1996.00550020101021.
93. Sailer M, Heinze HJ, Schoenfeld MA, Hauser U, Smid HG. Amantadine influences cognitive processing in patients with multiple sclerosis. *Pharmacopsychiatry.* 2000;33(1):28–37. doi: 10.1055/s-2000-7966.
94. Morrow SA, Kaushik T, Zarevics P, Erlanger D, Bear MF, Munschauer FE, Benedict RH. The effects of L-amphetamine sulfate on cognition in MS patients: results of a randomized controlled trial. *J Neurol.* 2009;256(7):1095–1102. doi: 10.1007/s00415-009-5074-x.
95. Morrow SA, Rosehart H. Effects of single dose mixed amphetamine salts—extended release on processing speed in multiple sclerosis: a double blind placebo controlled study. *Psychopharmacology (Berl).* 2015;232(23):4253–4259. doi: 10.1007/s00213-015-4051-6.
96. Ford-Johnson L, DeLuca J, Zhang J, Elovic E, Lengenfelder J, Chiaravalloti ND. Cognitive effects of modafinil in patients with multiple sclerosis: A clinical trial. *Rehabil Psychol.* 2016;61(1):82–91. doi: 10.1037/a0039919.
97. Bruce J, Hancock L, Roberg B, Brown A, Henkelman E, Lynch S. Impact of armodafinil on cognition in multiple sclerosis: a randomized, double-blind crossover pilot study. *Cogn Behav Neurol.* 2012;25(3):107–114. doi: 10.1097/WNN.0b013e31826df7fd.
98. Harel Y, Appleboim N, Lavie M, Achiron A. Single dose of methylphenidate improves cognitive performance in multiple sclerosis patients with impaired attention process. *J Neurol Sci.* 2009;276(1–2):38–40. doi: 10.1016/j.jns.2008.08.025.
99. De Giglio L, De Luca F, Gurreri F, Ferrante I, Prosperini L, Borriello G, Quartuccio E, Gasperini C, Pozzilli C. Effect of dalfampridine on information processing speed impairment in multiple sclerosis. *Neurology.* 2019;93(8):e733–e746. doi: 10.1212/WNL.00000000000007970.
100. Arreola-Mora C, Silva-Pereyra J, Fernández T, Paredes-Cruz M, Bertado-Cortés B, Grijalva I. Effects of 4-aminopyridine on attention and executive functions of patients with multiple sclerosis: Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Preliminary report. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;28:117–124. doi: 10.1016/j.msard.2018.12.026.
101. Satchidanand N, Drake A, Smerbeck A, Hojnacki D, Kolb C, Patrick K, Weinstock-Guttman B, Motl R, Benedict RH. Dalfampridine benefits ambulation but not cognition in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2020;26(1):91–98. doi: 10.1177/1352458518815795.
102. Motavalli A, Majdi A, Hosseini L, Talebi M, Mahmoudi J, Hosseini SH, Sadigh-Eteghad S. Pharmacotherapy in multiple sclerosis-induced cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;46:102478. doi: 10.1016/j.msard.2020.102478.
103. Chen MH, Chiaravalloti ND, DeLuca J. Neurological update: cognitive rehabilitation in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2021;268(12):4908–4914. doi: 10.1007/s00415-021-10618-2.
104. Brochet B. Cognitive Rehabilitation in Multiple Sclerosis in the Period from 2013 and 2021: A Narrative Review. *Brain Sci.* 2021;12(1):55. doi: 10.3390/brainsci12010055.
105. Chiaravalloti ND, DeLuca J, Moore NB, Ricker JH. Treating learning impairments improves memory performance in multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *Mult Scler.* 2005;11(1):58–68. doi: 10.1191/1352458505ms11180a.
106. Goverover Y, Chiaravalloti N, Genova H, DeLuca J. A randomized controlled trial to treat impaired learning and memory in multiple sclerosis: The self-GEN trial. *Mult Scler.* 2018;24(8):1096–1104. doi: 10.1177/1352458517709955.
107. Chiaravalloti ND, Moore NB, Nikelshpur OM, DeLuca J. An RCT to treat learning impairment in multiple sclerosis: The MEMREHAB trial. *Neurology.* 2013;81(24):2066–2072. doi: 10.1212/01.wnl.0000437295.97946.a8.
108. Chiaravalloti ND, Moore NB, DeLuca J. The efficacy of the modified Story Memory Technique in progressive MS. *Mult Scler.* 2020;26(3):354–362. doi: 10.1177/1352458519826463.
109. Chiaravalloti ND, Moore NB, Weber E, DeLuca J. The application of Strategy-based Training to Enhance Memory (STEM) in multiple sclerosis: A pilot RCT. *Neuropsychol Rehabil.* 2021;31(2):231–254. doi: 10.1080/09602011.2019.1685550.
110. Chiaravalloti ND, Weber E, Dobryakova E, Botticello A, Goverover Y, Moore NB, DeLuca J. Kessler Foundation Strategy-Based Training to Enhance Memory (KF-STEM™): Study protocol for a single site double-blind randomized, clinical trial in Multiple Sclerosis. *Contemp Clin Trials Commun.* 2022;30:101026. doi: 10.1016/j.conctc.2022.101026.
111. Taylor LA, Mhizha-Murira JR, Smith L, Potter KJ, Wong D, Evangelou N, Lincoln NB, das Nair R. Memory rehabilitation for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;10(10):CD008754. doi: 10.1002/14651858.CD008754.pub4.
112. Fink F, Rischkau E, Butt M, Klein J, Eling P, Hildebrandt H. Efficacy of an executive function intervention programme in MS: a placebo-controlled and pseudo-randomized trial. *Mult Scler.* 2010;16(9):1148–1151. doi: 10.1177/1352458510375440.
113. Hanssen KT, Beiske AG, Landrø NI, Hofoss D, Hessen E. Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Acta Neurol Scand.* 2016;133(1):30–40. doi: 10.1111/ane.12420.
114. Amato MP, Goretti B, Viterbo RG, Portaccio E, Nicolai C, Hakiki B, Iaffaldano P, Trojano M. Computer-assisted rehabilitation of attention in patients with multiple sclerosis: results of a randomized, double-blind trial. *Mult Scler.* 2014;20(1):91–98. doi: 10.1177/1352458513501571.
115. Grasso MG, Broccoli M, Casillo P, Catani S, Pace L, Pompa A, Rizzi F, Troisi E. Evaluation of the Impact of Cognitive Training on Quality of Life in Patients with Multiple Sclerosis. *Eur Neurol.* 2017;78(1–2):111–117. doi: 10.1159/000478726.
116. Rosti-Otjärvi E, Mäntynen A, Koivisto K, Huhtala H, Hämäläinen P. Neuropsychological rehabilitation has beneficial effects on perceived cognitive deficits in multiple sclerosis during nine-month follow-up. *J Neurol Sci.* 2013;334(1–2):154–160. doi: 10.1016/j.jns.2013.08.017.
117. Mäntynen A, Rosti-Otjärvi E, Koivisto K, Lilja A, Huhtala H, Hämäläinen P. Neuropsychological rehabilitation does not improve cognitive performance but reduces perceived cognitive deficits in patients with multiple sclerosis: a randomised, controlled, multi-centre trial. *Mult Scler.* 2014;20(1):99–107. doi: 10.1177/1352458513494487.
118. Gich J, Freixanet J, García R, Vilanova JC, Genís D, Silva Y, Montalban X, Ramió-Torrentà L. A randomized, controlled, single-blind, 6-month pilot study to evaluate the efficacy of MS-Line!: a cognitive rehabilitation programme for patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2015;21(10):1332–1343. doi: 10.1177/1352458515572405.
119. Lamargue D, Koubiyir I, Deloire M, Saubusse A, Charre-Morin J, Moroso A, Coupé P, Brochet B, Ruet A. Effect of cognitive rehabilitation on neuropsychological and semicological testing and on daily cognitive functioning in multiple sclerosis: The REACTIV randomized controlled study. *J Neurol Sci.* 2020;415:116929. doi: 10.1016/j.jns.2020.116929.
120. Lincoln NB, Bradshaw LE, Constantinescu CS, Day F, Drummond AE, Fitzsimmons D, Harris S, Montgomery AA, das Nair R; CRAMMS Trial Collaborative Group. Cognitive rehabilitation



- for attention and memory in people with multiple sclerosis: a randomized controlled trial (CRAMMS). *Clin Rehabil.* 2020;34(2):229–241. doi: 10.1177/0269215519890378.
121. Brissart H, Omorou AY, Forthoffer N, Berger E, Moreau T, De Seze J, Morele E, Debouverie M. Memory improvement in multiple sclerosis after an extensive cognitive rehabilitation program in groups with a multicenter double-blind randomized trial. *Clin Rehabil.* 2020;34(6):754–763. doi: 10.1177/0269215520920333.
122. Lampit A, Heine J, Finke C, Barnett MH, Valenzuela M, Wolf A, Leung IHK, Hill NTM. Computerized Cognitive Training in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurorehabil Neural Repair.* 2019;33(9):695–706. doi: 10.1177/1545968319860490.
123. Zackowski KM, Freeman J, Brichetto G, Centonze D, Dalgas U, DeLuca J, Ehde D, Elgott S, Fanning V, Feys P, Finlayson M, Gold SM, Inglese M, Marrie RA, Ploughman M, Sang CN, Sastre-Garriga J, Sincock C, Strum J, van Beek J, Feinstein A. Prioritizing progressive MS rehabilitation research: A call from the International Progressive MS Alliance. *Mult Scler.* 2021;27(7):989–1001. doi: 10.1177/1352458521999970.
124. Motl RW. Exercise and Multiple Sclerosis. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1228:333–343. doi: 10.1007/978-981-15-1792-1_22.
125. Learmonth YC, Motl RW. Exercise Training for Multiple Sclerosis: A Narrative Review of History, Benefits, Safety, Guidelines, and Promotion. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(24):13245. doi: 10.3390/ijerph182413245.
126. Motl RW, Sandroff BM, DeLuca J. Exercise Training and Cognitive Rehabilitation: A Symbiotic Approach for Rehabilitating Walking and Cognitive Functions in Multiple Sclerosis? *Neurorehabil Neural Repair.* 2016;30(6):499–511. doi: 10.1177/1545968315606993.
127. Sandroff BM, Motl RW, Scudder MR, DeLuca J. Systematic, Evidence-Based Review of Exercise, Physical Activity, and Physical Fitness Effects on Cognition in Persons with Multiple Sclerosis. *Neuropsychol Rev.* 2016;26(3):271–294. doi: 10.1007/s11065-016-9324-2.
128. Sandroff BM, DeLuca J. Will behavioral treatments for cognitive impairment in multiple sclerosis become standards-of-care? *Int J Psychophysiol.* 2020;154:67–79. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2019.02.010.
129. Gharakhanlou R, Wesselmann L, Rademacher A, Lampit A, Negaresh R, Kaviani M, Oberste M, Motl RW, Sandroff BM, Bansal J, Baker JS, Heesen C, Zimmer P, Javelle F. Exercise training and cognitive performance in persons with multiple sclerosis: A systematic review and multilevel meta-analysis of clinical trials. *Mult Scler.* 2021;27(13):1977–1993. doi: 10.1177/1352458520917935.
130. Nasios G, Messinis L, Dardiotis E, Papathanasopoulos P. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, Cognition, and Multiple Sclerosis: An Overview. *Behav Neurol.* 2018;2018:8584653. doi: 10.1155/2018/8584653.
131. Bikson M, Esmaeilpour Z, Adair D, Kronberg G, Tyler WJ, Antal A, Datta A, Sabel BA, Nitsche MA, Loo C, Edwards D, Ekhtiari H, Knotkova H, Woods AJ, Hampstead BM, Badran BW, Peterchev AV. Transcranial electrical stimulation nomenclature. *Brain Stimul.* 2019;12(6):1349–1366. doi: 10.1016/j.brs.2019.07.010.
132. Stagg CJ, Antal A, Nitsche MA. Physiology of Transcranial Direct Current Stimulation. *J ECT.* 2018;34(3):144–152. doi: 10.1097/YCT.0000000000000510.
133. Shin YI, Foerster Á, Nitsche MA. Transcranial direct current stimulation (tDCS) – application in neuropsychology. *Neuropsychologia.* 2015;69:154–175. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2015.02.002.
134. Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, Cotelli M, De Ridder D, Ferrucci R, Langguth B, Marangolo P, Mylius V, Nitsche MA, Padberg F, Palm U, Poulet E, Priori A, Rossi S, Schecklmann M, Van Neste S, Ziemann U, Garcia-Larrea L, Paulus W. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol.* 2017;128(1):56–92. doi: 10.1016/j.clinph.2016.10.087.
135. Mattioli F, Bellomi F, Stampatori C, Capra R, Miniussi C. Neuroenhancement through cognitive training and anodal tDCS in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2016;22(2):222–230. doi: 10.1177/1352458515587597.
136. Charvet L, Shaw M, Dobbs B, Frontario A, Sherman K, Bikson M, Datta A, Krupp L, Zeinapour E, Kasschau M. Remotely Supervised Transcranial Direct Current Stimulation Increases the Benefit of At-Home Cognitive Training in Multiple Sclerosis. *Neuromodulation.* 2018;21(4):383–389. doi: 10.1111/ner.12583.
137. Gholami M, Nami M, Shamsi F, Jaber KR, Kateb B, Rahimi Jaber A. Effects of transcranial direct current stimulation on cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Neurophysiol Clin.* 2021;51(4):319–328. doi: 10.1016/j.neucli.2021.05.003.
138. Grigorescu C, Chalah MA, Lefaucheur JP, Kämpfel T, Padberg F, Ayache SS, Palm U. Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Information Processing Speed, Working Memory, Attention, and Social Cognition in Multiple Sclerosis. *Front Neurol.* 2020;11:545377. doi: 10.3389/fneur.2020.545377.
139. Ayache SS, Palm U, Chalah MA, Al-Ani T, Brignol A, Abdellaoui M, Dimitri D, Sorel M, Créange A, Lefaucheur JP. Prefrontal tDCS Decreases Pain in Patients with Multiple Sclerosis. *Front Neurosci.* 2016;10:147. doi: 10.3389/fnins.2016.00147.
140. Chalah MA, Riachi N, Ahdab R, Mhalla A, Abdellaoui M, Créange A, Lefaucheur JP, Ayache SS. Effects of left DLPFC versus right PPC tDCS on multiple sclerosis fatigue. *J Neurol Sci.* 2017;372:131–137. doi: 10.1016/j.jns.2016.11.015.
141. Kan RLD, Xu GXJ, Shu KT, Lai FHY, Kranz G, Kranz GS. Effects of non-invasive brain stimulation in multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Chronic Dis.* 2022;13:20406223211069198. doi: 10.1177/20406223211069198.
142. Hsu WY, Cheng CH, Zanto TP, Gazzaley A, Bove RM. Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Cognition, Mood, Pain, and Fatigue in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2021;12:626113. doi: 10.3389/fneur.2021.626113.
143. Palm U, Chalah MA, Padberg F, Al-Ani T, Abdellaoui M, Sorel M, Dimitri D, Créange A, Lefaucheur JP, Ayache SS. Effects of transcranial random noise stimulation (trNS) on affect, pain and attention in multiple sclerosis. *Restor Neurol Neurosci.* 2016;34(2):189–199. doi: 10.3233/RNN-150557.
144. Burke MJ, Fried PJ, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation: Neurophysiological and clinical applications. *Handb Clin Neurol.* 2019;163:73–92. doi: 10.1016/B978-0-12-804281-6.00005-7.
145. Lefaucheur JP. Transcranial magnetic stimulation. *Handb Clin Neurol.* 2019;160:559–580. doi: 10.1016/B978-0-444-64032-1.00037-0.
146. Chervyakov AV, Chernyavsky AY, Sinitsyn DO, Piradov MA. Possible Mechanisms Underlying the Therapeutic Effects of Transcranial Magnetic Stimulation. *Front Hum Neurosci.* 2015;9:303. doi: 10.3389/fnhum.2015.00303.
147. Beynel L, Powers JP, Appelbaum LG. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on resting-state connectivity: A systematic review. *Neuroimage.* 2020;211:116596. doi: 10.1016/j.neuroimage.2020.116596.
148. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, Filipović SR, Grefkes C, Hasan A, Hummel FC, Jääskeläinen SK, Langguth B, Leocani L, Londero A, Nardone R, Nguyen JP, Nyffeler T, Oliveira-Maia AJ, Oliviero A, Padberg F, Palm U, Paulus W, Poulet E, Quartarone A, Rachid F, Rektorová I, Rossi S, Sahlsten H, Schecklmann M, Szekely D, Ziemann U. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clin Neurophysiol.* 2020;131(2):474–528. doi: 10.1016/j.clinph.2019.11.002.
149. Begemann MJ, Brand BA, Čurčić-Blake B, Aleman A, Sommer IE. Efficacy of non-invasive brain stimulation on cognitive functioning in brain disorders: a meta-analysis. *Psychol Med.* 2020;50(15):2465–2486. doi: 10.1017/S0033291720003670.
150. Cantone M, Lanza G, Fiscaro F, Pennisi M, Bella R, Di Lazzaro V, Di Pino G. Evaluation and Treatment of Vascular Cognitive Impairment by Transcranial Magnetic Stimula-



- tion. *Neural Plast.* 2020;2020:8820881. doi: 10.1155/2020/8820881.
151. Червяков АВ, Пирадов МА, Савицкая НГ, Черникова ЛА, Кремнева ЕИ. Новый шаг к персонализированной медицине. Навигационная система транскраниальной магнитной стимуляции (NBS eXimia Nexstim). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017;6(3):37–46. doi: 10.17816/psaic262. [Chervyakov AV, Piradov MA, Savitskaya NG, Chernikova LA, Kremneva EI. [New step to a personalized medicine. Navigation transcranial magnetic stimulation (NBS eXimia Nexstim)]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2017;6(3):37–46. Russian. doi: 10.17816/psaic262.]
152. Goetz SM, Kozyrkov IC, Luber B, Lisanby SH, Murphy DLK, Grill WM, Peterchev AV. Accuracy of robotic coil positioning during transcranial magnetic stimulation. *J Neural Eng.* 2019;16(5):054003. doi: 10.1088/1741-2552/ab2953.
153. Hulst HE, Goldschmidt T, Nitsche MA, de Wit SJ, van den Heuvel OA, Barkhof F, Paulus W, van der Werf YD, Geurts JGG. rTMS affects working memory performance, brain activation and functional connectivity in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(5):386–394. doi: 10.1136/jnnp-2016-314224.

Cognitive impairment and its treatment in patients with multiple sclerosis

A.Kh. Zabirova¹ • I.S. Bakulin¹ • A.G. Poydasheva¹ •
M.N. Zakharova¹ • N.A. Suponeva¹

Cognitive impairment (CI) is a relatively common manifestation of multiple sclerosis (MS), which can occur with any type of the disease course and activity. The largest CI prevalence and severity are observed in progressive MS. In relapsing-remitting MS the most prominent deterioration of cognitive functions is seen during relapses; however, in some patients it can continue also throughout remission. In a small number of patients CI can be the most significant symptom of the disease; in addition, it sometimes can be the only clinical feature of the relapse. Despite this, in clinical practice CI remains out of the focus of attention, and is not evaluated when assessing the disease severity and/or activity, while CI is not included into EDSS. Nonetheless, a number of specialized neuropsychological tests and batteries has been developed recently, which can be used for both screening and detailed assessment of CI in MS, as well as for assessment of its changes over time.

CI has a negative impact on MS patients' quality of life, their social interactions, daily and occupational activities. The influence of disease-modifying agents on CI has been poorly investigated; however, there is evidence that they can reduce the degree of CI. The optimal choice of pathogenetic treatment in patients with CI remains

understudied. There is no convincing evidence of the effectiveness of symptomatic pharmacological treatment of CI in MS, and cognitive rehabilitation is the only approach with confirmed effectiveness. Considering the limitations of this technique (its availability, quite a big number of sessions), there is a need to search for other methods to increase its efficacy, including non-invasive neuromodulation (in particular, transcranial direct current stimulation or transcranial magnetic stimulation). This article is focused on a brief review of the main diagnostic methods of CI in MS, its pathogenetic and symptomatic treatment, and cognitive rehabilitation techniques, as well as on the results of the studies on non-invasive neuromodulation.

Key words: multiple sclerosis, cognitive dysfunction, cognitive rehabilitation, non-invasive neuromodulation

For citation: Zabirova AKh, Bakulin IS, Poydasheva AG, Zakharova MN, Suponeva NA. Cognitive impairment and its treatment in patients with multiple sclerosis. *Almanac of Clinical Medicine.* 2023;51(2):110–125. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-009.

Received 28 April 2023; revised 10 May 2023; accepted 15 May 2023; published online 23 May 2023

Funding

The study was performed as a part of the Research Project "Rehabilitation and adaptation of patients with nervous system disorders: current opportunities of investigation into mechanism and practice oriented approaches" (State Registration No. 122041800162-9).

Conflict of interests

The authors declare no obvious or potential conflicts of interests related to the publication of this manuscript.

Authors' contribution

A.Kh. Zabirova, the paper concept, literature search and analysis, text writing and editing, approval of the final version of the manuscript; I.S. Bakulin, the paper concept, literature search and analysis, text editing, approval of the final version of the manuscript; A.G. Poydasheva, literature search and analysis, text editing, approval of the final version of the manuscript; M.N. Zakharova and N.A. Suponeva, literature analysis, 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 issues related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately considered and resolved.

Alfiia Kh. Zabirova – Postgraduate Student, Neurologist¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8544-3107>

✉ Volokolamskoe shosse 80, Moscow, 125367, Russian Federation.
E-mail: alfijasabirowa@gmail.com

Ilya S. Bakulin – MD, PhD, Senior Research Fellow, Head of Non-invasive Neuromodulation Group, Institute of Neurorehabilitation¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0716-3737>.
E-mail: bakulinilya@gmail.com

Alexandra G. Poydasheva – MD, PhD, Research Fellow, Non-invasive Neuromodulation Group, Institute of Neurorehabilitation¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1841-1177>.
E-mail: alexandra.poydasheva@gmail.com

Mariya N. Zakharova – MD, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Head of 6th Neurological Department, Institute of Clinical and Prophylactic Neurology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1072-9968>. E-mail: zakharova@neurology.ru

Natalia A. Suponeva – MD, PhD, Corr. Member of Russ. Acad. Sci.; Director, Institute of Neurorehabilitation¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>. E-mail: nasu2709@mail.ru

¹ Research Center of Neurology; Volokolamskoe shosse 80, Moscow, 125367, Russian Federation



Клиническое наблюдение

Кровоизлияние в соматотропиному как первый повод для обследования пациентки с ранее не диагностированными акромегалией и папиллярным раком щитовидной железы

Нуруллина Г.М.^{1,2} • Пушкарев И.Н.¹ • Пигарова Е.А.³ • Латкина Н.В.³ • Ахмадуллина Г.И.¹

Нуруллина Гузель Михайловна – канд. мед. наук, преподаватель кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии¹; врач-эндокринолог²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6892-6024>

✉ 426034, Удмуртская республика, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281, Российская Федерация. E-mail: dallila@mail.ru

Пушкарев Игорь Николаевич – студент 6-го курса лечебного факультета¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3992-6420>. E-mail: i.push99@yandex.ru

Пигарова Екатерина Александровна – д-р мед. наук, директор Института высшего и дополнительного профессионального образования³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>. E-mail: kpigarova@gmail.com

Латкина Нонна Вадимовна – канд. мед. наук, врач-хирург отделения хирургии³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0662-9232>. E-mail: latkina_enc@mail.ru

Ахмадуллина Гузаль Илгисовна – канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии, врач-эндокринолог¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1876-2516>. E-mail: guzal-work@mail.ru

Апоплексия гипофиза – редкое острое состояние, которое может быть вызвано кровоизлиянием в аденому гипофиза или возникать вследствие ее ишемии. Клиническая симптоматика сопровождается выраженной головной болью, тошнотой, рвотой, светобоязнью, зрительными и глазодвигательными нарушениями, потерей сознания, а также может приводить к снижению выработки гипофизом ряда гормонов – гипопитуитаризму. Мы приводим клиническое наблюдение пациентки 42 лет с ранее не диагностированными акромегалией и папиллярным раком щитовидной железы. Поводом для обследования стали клинические проявления апоплексии гипофиза. По поводу папиллярного рака щитовидной железы была проведена гемитиреоидэктомия справа с центральной и боковой лимфаденэктомией с последующей терапией радиоактивным йодом в связи с повышенным риском прогрессирования рака. Кровоизлияние в аденому гипофиза у данной пациентки привело к пангипопитуитаризму

и ремиссии акромегалии, и показатели инсулиноподобного фактора роста 1 и соматотропного гормона в ходе орального глюкозотолерантного теста оказались в пределах нормальных значений, что усложнило постановку диагноза акромегалии.

Ключевые слова: акромегалия, аденома гипофиза, пангипопитуитаризм, апоплексия гипофиза, папиллярный рак щитовидной железы

Для цитирования: Нуруллина ГМ, Пушкарев ИН, Пигарова ЕА, Латкина НВ, Ахмадуллина ГИ. Кровоизлияние в соматотропиному как первый повод для обследования пациентки с ранее не диагностированными акромегалией и папиллярным раком щитовидной железы. Альманах клинической медицины. 2023;51(2):126–133. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-011.

Поступила 16.02.2023; доработана 10.05.2023; принята к публикации 12.05.2023; опубликована онлайн 02.06.2023

¹ ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России; 426034, Удмуртская республика, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281, Российская Федерация

² БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница Минздрава Удмуртской Республики»; 426039, Удмуртская республика, г. Ижевск, Воткинское шоссе, 57, Российская Федерация

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация

Акромегалия – нейроэндокринное заболевание, возникающее вследствие опухоли передней доли гипофиза, секретирующей избыточное количество соматотропного гормона (СТГ), что, в свою очередь, приводит к повышенной выработке инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) в печени. Длительное воздействие СТГ и ИФР-1 на организм

способствует характерному изменению внешнего вида за счет увеличения размера кистей, стоп, носа, языка, надбровных дуг, появления прогнатизма, а также изменению тембра голоса. При акромегалии могут наблюдаться синдром обструктивного апноэ во сне, нарушение работы сердечно-сосудистой и эндокринной систем [1], повышен риск развития злокачественных новообразований [2].



Распространенность апоплексии гипофиза составляет от 0,2 до 0,6% в общей популяции и может варьировать от 2 до 12% у пациентов с аденомами гипофиза [3, 4].

В данном клиническом наблюдении мы описываем случай акромегалии, осложнившейся кровоизлиянием в опухоль и пангипопитуитаризмом, вследствие чего показатели ИФР-1 и СТГ в ходе орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) снизились и соответствовали референсным значениям, что усложнило диагностику акромегалии.

Клиническое наблюдение

Женщина 42 лет 09.12.2020 была доставлена бригадой скорой медицинской помощи с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения в приемное отделение БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР» с жалобами на сильную головную боль в лобной области, повышение артериального давления (АД) до 160/100 мм рт. ст., общую слабость, повышение температуры тела до 37,5 °С, по поводу чего принимала метамизол натрия без эффекта. По результатам компьютерной томографии головного мозга данных за острое нарушение мозгового кровообращения выявлено не было; обнаружена макроаденома гипофиза размерами 28×21×22 мм с интра-, интраселлярным ростом, распространявшаяся из гипофизарной ямки через разрушенное дно турецкого седла в полость основной пазухи. По данным далее проведенной магнитно-резонансной томографии (МРТ) гипофиза с контрастированием подтверждена макроаденома гипофиза размерами 22×32×23 мм с супра-, инфра-, латероселлярным ростом с компрессией воронки гипофиза, хиазмы зрительных нервов слева, охватом внутренней сонной артерии с двух сторон (рис. 1). Гормональное исследование от 12.01.2021: ИФР-1 – 49,8 нг/мл (43–209)¹ [1]. При компьютерной сферопериметрии выявлены единичные периферические относительные скотомы, абсолютные скотомы правого глаза и рассеянные относительные скотомы левого глаза.

С 01.01.2021 пациентку начали беспокоить выраженная общая слабость, головная боль, тошнота, рвота до 3 раз. С 14.01.2021 по 22.01.2021 находилась на стационарном лечении в эндокринологическом отделении БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР» для дообследования и уточнения тактики лечения. При сборе анамнеза было уточнено, что пациентка отметила увеличение размеров стоп с 39-го по 41-й, утолщение пальцев кистей с 2014 г., снижение остроты зрения, боли в коленных суставах и суставах кистей с 2016 г., повышение АД до 145/100 мм рт. ст. с 2019 г. (адаптирована к 110/80 мм рт. ст.), сопровождающееся головными болями, отсутствие менструаций с 2019 г., появление

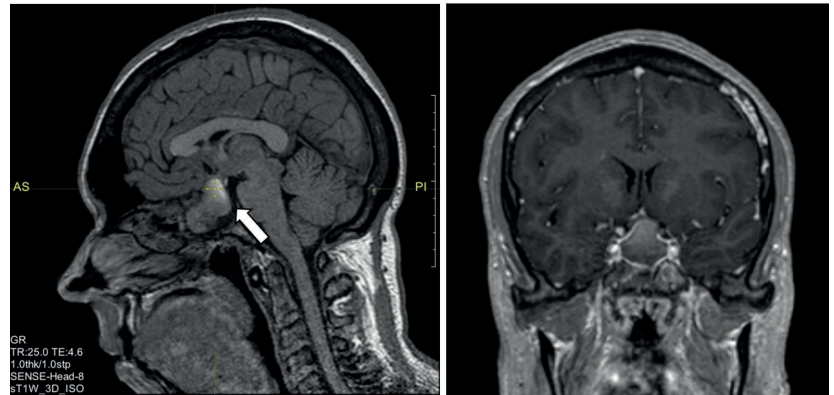


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография гипофиза с контрастным усилением, T1-взвешенные изображения. Визуализируется макроаденома гипофиза с супра-, инфра-, латероселлярным ростом с кровоизлиянием (указана стрелкой)

храпа с 2020 г. В 2012 г. пациентка перенесла субтотальную резекцию левой доли щитовидной железы по поводу узлового зоба на фоне ранее выявленного аутоиммунного тиреоидита, в связи с чем регулярно принимает левотироксин натрия в дозе 50 мкг за 30 минут до завтрака внутрь. Лабораторное исследование от 21.12.2020: тиреотропный гормон (ТТГ) – 0,1 мкМЕ/мл, свободный тироксин (св. Т4) – 10,4 пмоль/л, антитела к тиреопероксидазе – 215,7 Ед/мл. Имеет сопутствующие заболевания: псориаз, хронический гастрит в фазе ремиссии, миопию слабой степени обоих глаз. Помимо приема левотироксина натрия, другой базисной медикаментозной терапии не получает. Гинекологический анамнез: менструации регулярные с 14 лет до 41 года, в 41 год наступила аменорея, 6 беременностей, 1 роды, 1 выкидыш, 4 аборта.

При осмотре состояние удовлетворительное, сознание ясное. Рост – 170 см, масса тела – 75 кг, индекс массы тела – 25,9 (кг/м²). Кожные покровы физиологической окраски, псориагические бляшки на локтях физиологической влажности, нормальной температуры. Обращает на себя внимание изменение внешности по акромегалоидному типу: укрупнение черт лица (губы, нос), утолщение пальцев рук, широкие стопы, низкий тембр голоса. На передней поверхности шеи послеоперационный рубец. Правая доля щитовидной железы не увеличена, мягко-эластической консистенции, при пальпации безболезненная, с узловыми образованиями до 1,5 см. Глазные симптомы отрицательные. Дыхание везикулярное, без хрипов, частота дыхательных движений – 15 в минуту. Тоны ясные, ритмичные. Шумов нет. АД – 105/75 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 66 в минуту, дефицита пульса нет. Живот обычной формы, мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Отеки, пастозность отсутствуют.

¹ Здесь и далее в скобках указаны референсные интервалы показателя лаборатории, в которой проводилось исследование.

**Таблица 1.** Динамика данных соматотропного гормона в ходе орального глюкозотолерантного теста

Гормональный профиль	Дата			
	15.01.2021	17.02.2021	07.09.2021	12.01.2023
СТГ базальный, нг/мл	0,64 (0,06–5,0)	1,98 (0,06–6,9)	1,53 (0,06–6,9)	1,56 (0,06–5,0)
СТГ через 30 минут после приема 75 г глюкозы, нг/мл	0,76 (< 1,0)	1,78 (< 1,0)	–	1,79 (< 1,0)
СТГ через 60 минут после приема 75 г глюкозы, нг/мл	0,76 (< 1,0)	1,61 (< 1,0)	–	1,42 (< 1,0)
СТГ через 90 минут после приема 75 г глюкозы, нг/мл	0,74 (< 1,0)	1,49 (< 1,0)	–	1,34 (< 1,0)
СТГ через 120 минут после приема 75 г глюкозы, нг/мл	0,92 (< 1,0)	1,57 (< 1,0)	–	1,26 (< 1,0)

СТГ – соматотропный гормон

В скобках указаны референсные интервалы показателя лаборатории, в которой проводилось исследование

При исследовании СТГ в ходе ОГТТ от 15.01.2021 выявлено подавление СТГ во всех точках менее 1 нг/мл (табл. 1). По данным лабораторного обследования диагностирован пангипопитуитаризм: вторичный гипокортицизм, вторичный гипотиреоз, вторичный

гипогонадизм, дефицит пролактина (табл. 2). Проба мочи по Зимницкому от 18.12.2021: суточный диурез – 1800 мл, удельная плотность варьирует от 1001 до 1010 г/л. По результатам биохимического анализа крови от 15.01.2021 выявлена дислипидемия (липопротеиды низкой плотности – 6,46 ммоль/л).

Для компенсации гипопитуитаризма назначена заместительная терапия гидрокортизоном 20 мг/сут (10 мг утром внутрь, 5 мг в обед внутрь, 5 мг вечером внутрь после еды), увеличена доза левотироксина натрия до 75 мкг/сут, рекомендовано воздержаться от заместительной гормональной терапии по поводу гипогонадизма до проведения нейрохирургического лечения и необходимого дообследования (ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, цитология шейки матки, маммография). На фоне медикаментозной терапии пациентка отмечала значительное улучшение самочувствия за счет уменьшения слабости, прекращения тошноты и рвоты.

По данным УЗИ щитовидной железы от 15.01.2021: суммарный объем – 20,0 см³, структура изоэхогенная и неоднородная с множественными очаговыми изменениями по всей поверхности правой доли до 12 мм в диаметре (EU-TIRADS 3) и гипоехогенным образованием в области перешейка с микрокальцинатами в центре размерами 18×11×17 мм со смешанным

Таблица 2. Динамика данных гормонального исследования

Гормональный профиль	Дата					
	15.01.2021	17.02.2021	07.09.2021	09.11.2021	17.02.2022	12.01.2023
ИФР-1, нг/мл	49,8 (43–209)	202,4 (51–271)	269,2 (51–271)	289,2 (94–269)	258 (101–267)	171,3 (83–220)
Пролактин, мМЕ/л	37,3 (40–530)	30,8 (64–395)	30,8 (94–500)	–	–	–
ТТГ, мМЕ/мл	0,36 (0,4–4,0)	0,046 (0,25–3,5)	–	–	–	0,13 (0,4–4,0)
Св. Т4, пмоль/л	9,97 (9,3–21,5)	13,55 (9–19)	–	–	–	14,0 (9,3–21,5)
АКТГ, пг/мл	Менее 5,0 (9–46)	–	7,76 (7,2–63,3)	–	–	–
Кортизол крови базальный, нмоль/л	Менее 27,6 (138–690)	–	1,52 (171–536)	–	–	Менее 27,6 (138–690)
ФСГ, мМЕ/мл	2,18 (2,8–11,3)	–	2,55 (1,9–11,7)	–	–	–
ЛГ, мМЕ/мл	0,6 (1,1–11,6)	–	0,677 (2,6–12,1)	–	–	–
Эстрадиол, пг/мл	Менее 20 (30–160)	–	–	–	–	–
Паратгормон, пг/мл	–	50,98 (15–65)	–	–	–	28,0 (10–65)

АКТГ – адренокортикотропный гормон, ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста 1-го типа, ЛГ – лютеинизирующий гормон, Св. Т4 – свободный тироксин, ТТГ – тиреотропный гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

В скобках указаны референсные интервалы показателя лаборатории, в которой проводилось исследование



типом кровотока при цветном доплеровском картировании (EU-TIRADS 4). УЗИ показало увеличение шейных лимфатических узлов слева в виде единого конгломерата общим размером $30 \times 15 \times 16$ мм. Проведена тонкоигольная аспирационная биопсия от 15.01.2021, результат которой подтвердил папиллярную карциному (Bethesda VI). Анализ крови на кальцитонин – менее 2,0 пг/мл (0,00–11,50). Пациентка была направлена в Государственный научный центр Российской Федерации (ГНЦ РФ) ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России для определения необходимости в нейрохирургическом лечении, очередности хирургических вмешательств, предоперационной подготовки и определения дальнейшей тактики лечения.

В феврале 2021 г. находилась на госпитализации в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Верифицирован диагноз акромегалии по данным СТГ > 1 нг/мл в ходе ОГТТ (см. табл. 1) и с учетом характерной клинической симптоматики при нормальном уровне ИФР-1 – 202,4 нг/мл (51–271). По данным МРТ от 17.02.2021 визуализирована аденома гипофиза с кровоизлиянием размерами $16,5 \times 20 \times 23$ мм с супра-, инфра-, антеселлярным ростом, размеры которой уменьшились по сравнению с результатом от декабря 2020 г. Пациентка консультирована нейрохирургом – рекомендовано трансназальное нейрохирургическое лечение. Одновременно был подтвержден папиллярный рак щитовидной железы с метастазами в региональные лимфоузлы. Первым этапом лечения рекомендовано проведение хирургического лечения папиллярного рака щитовидной железы. В связи с нецелевыми значениями св. Т4 на фоне приема 75 мкг левотироксина (св. Т4 13,55 пмоль/л (9–19)) доза препарата была увеличена до 100 мкг в сутки.

01.06.2021 проведена гемитиреоидэктомия справа с центральной и боковой лимфаденэктомией в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. В протоколе операции отмечен выраженный рубцовый процесс в ложе левой доли щитовидной железы, в перешейке определено образование размером 3 см, интимно спаянное с трахеей, переходящее на правую долю щитовидной железы. В послеоперационном периоде у пациентки наблюдалась транзиторная гипокальциемия: общий кальций – 1,99 ммоль/л (2,15–2,55), кальций ионизированный – 0,96 ммоль/л (1,03–1,29), паратгормон – 12,87 пг/мл (15–65) от 02.06.2021. Проводилась антибактериальная, анальгетическая, симптоматическая терапия, увеличена дозировка левотироксина натрия до 125 мкг/сут до достижения расчетной дозы 1,6 мкг на кг массы тела, назначен карбонат кальция 1500 мг/сут с последующим контролем паратгормона, альбумин-скорректированного кальция крови. По данным гистологического исследования в правой доле щитовидной

железы выявлены множественные фокусы папиллярного рака с участками различного строения (классического, солидного, фолликулярного), окруженные фиброзной капсулой максимальным размером 0,6 см. Вне опухолей ткань доли щитовидной железы узловая с выраженной лимфоцитарной инфильтрацией. Материал, маркированный как «перешеек», микроскопически был представлен разрастанием папиллярного рака (максимальным размером 2,5 см) также смешанного строения, преимущественно солидного с участками плоскоклеточной метаплазии среди фиброзно-жировой и мышечной ткани с множественными фокусами сосудистой инвазии. На одном из полюсов определялся участок сохранной ткани щитовидной железы нормофолликулярного строения, что свидетельствовало о субтотальном замещении ткани перешейка. Материал, маркированный как «боковая клетчатка», был представлен 4 лимфатическими узлами, в одном из которых определялся метастаз папиллярного рака с тотальным замещением собственной ткани узла, признаками инвазии его капсулы и минимальным распространением в прилежащую фиброзную ткань максимальным размером 3 см, при этом сохранная ткань лимфоузла определялась на малом участке на одном из полюсов. С учетом клинических данных и данных морфологического исследования микропрепарата, представленных правой долей щитовидной железы, установлен диагноз «папиллярный рак щитовидной железы pT3N1bM0R1, I стадия». Учитывая гистопатологические характеристики опухоли, характер и объем поражения, пациентка была отнесена к группе повышенного риска прогрессирования рака щитовидной железы, в связи с чем рекомендовано проведение плановой терапии радиоактивным йодом.

За период с февраля по сентябрь 2021 г. отмечала значительное улучшение самочувствия: уменьшение головных болей и болей в суставах, регресс храпа, уменьшение размера ноги, отечности рук, лица. С 6 по 9 сентября 2021 г. находилась в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с целью оценки гормонального статуса и выработки дальнейшей тактики ведения по поводу акромегалии. По данным контрольного гормонального исследования крови (см. табл. 2) у пациентки отмечена ремиссия акромегалии в исходе кровоизлияния в опухолевую ткань с развитием пангипопитуитаризма. Учитывая компенсированное течение, отсутствие зрительных нарушений, абсолютных показаний к оперативному лечению не было. Проведена консультация гинеколога, диагностирована множественная миома матки, рекомендовано цитологическое исследование шейки матки, маммография для решения вопроса о назначении заместительной терапии гипогонадизма. Рекомендовано

динамическое наблюдение образования гипофиза по месту жительства, контроль СТГ, ИФР-1 через 6 месяцев, увеличение дозировки левотироксина натрия до 150 мкг/сут, уменьшение дозы гидрокортизона до 10 мг утром и 5 мг в 16:00.

24.06.2022 проведена терапия радиоактивным йодом в дозе 3620 МБк натрия йодида (^{131}I), с предварительным введением человеческого рекомбинантного ТТГ (препарат тиротропин альфа) и последующим возобновлением приема левотироксина натрия в дозе 150 мкг/сут. На посттерапевтических скинтиграммах в проекции ложа щитовидной железы на фоне диффузного накопления радиофармпрепарата (РФП) вследствие отека мягких тканей шеи и средостения: в проекции средней (по срединной линии) и нижней трети шеи (2 очага – по обе стороны от срединной линии) выявлены 3 прилежащих друг к другу фокуса гиперфиксации РФП высокой интенсивности. Отмечается также диффузная гиперфиксация РФП в проекции задних отделов обоих легких (визуализируется исключительно в задней проекции). Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией: визуализируются фокусы гиперфиксации РФП – впереди от щитовидного хряща, паратрахеально справа и слева, соответствующие накоплению РФП в остаточной тиреоидной ткани. Патологического включения РФП в легких и скелете не выявлено (рис. 2).

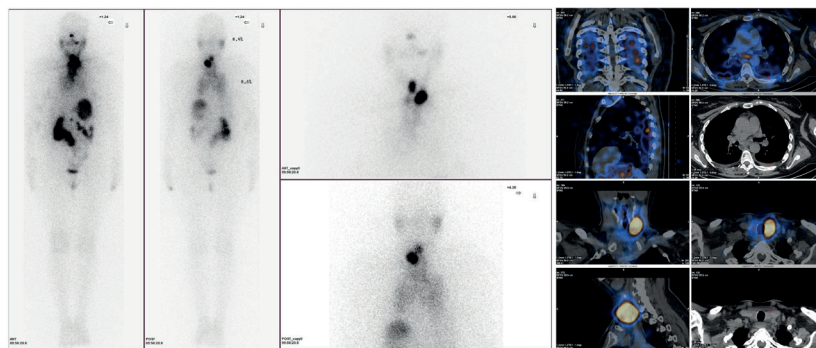


Рис. 2. Посттерапевтическая скинтиграфия + однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией

После дообследования у гинеколога в июле 2022 г. инициирована заместительная гормональная терапия эстрадиолом (1 мг) и дидрогестероном (10 мг).

С 11 по 17 января 2023 г. – госпитализация в эндокринологическое отделение БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР». При осмотре пациентка предъявляет жалобы на набор веса на 13 кг за последние 2 года, избыточную потливость, храп, боли в суставах пальцев рук, коленных суставах, повышение артериального давления до 145/100 мм рт. ст., сопровождающееся головными болями. На постоянной основе пациентка принимает левотироксин натрия 150 мкг/сут; гидрокортизон 20 мг/сут вместо рекомендованных ранее 15 мг/сут (забыла снизить дозу препарата), эстрадиол+дидрогестерон 1/10 мг (1 таблетка вечером внутрь). По данным УЗИ щитовидной железы от 13.01.2023 (в проекции долей и перешейка ткань щитовидной железы не визуализируется, ложе без особенностей, шейные лимфоузлы не увеличены), лабораторных обследований (ТТГ – 0,13 мкМЕ/мл (0,4–4,0), тиреоглобулин менее 0,20 нг/мл, антитела к тиреоглобулину менее 20,0 МЕ/мл от 12.01.2023) зарегистрирована биохимическая ремиссия папиллярного рака щитовидной железы. На МРТ от 12.01.2023 визуализировано вторичное «пустое» турецкое седло как исход апоплексии гипофиза, данных за рецидив аденомы не получено (рис. 3).

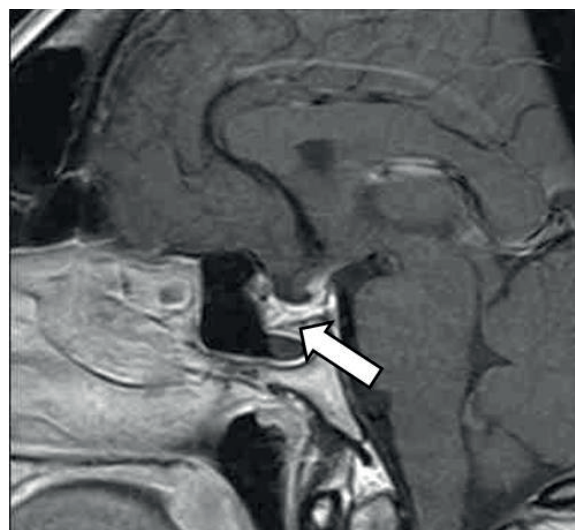


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография гипофиза с контрастным усилением. «Пустое» турецкое седло (указано стрелкой)

По данным лабораторного обследования от января 2023 г. ИФР-1 – 171,3 нг/мл (83–220), базальный уровень СТГ – 1,56 нг/мл, что позволило констатировать ремиссию акромегалии. Пациентка осмотрена офтальмологом – заподозрена частичная атрофия зрительного нерва, рекомендована его оптическая когерентная томография. По результатам биохимического анализа крови повторно была выявлена дислипидемия (от 12.01.2023 липопротеиды низкой плотности – 3,62 ммоль/л), назначена терапия статинами. По данным эхокардиографии от 13.01.2023: систолическая функция левого желудочка удовлетворительная, диастолическая дисфункция левого желудочка по I типу, размеры камер сердца в норме, недостаточность митрального клапана I степени, недостаточность трикуспидального клапана I степени.

Таким образом, при выписке был сформулирован следующий диагноз: «Основное заболевание:



акромегалия, в стадии ремиссии в исходе кровоизлияния в аденому гипофиза в декабре 2020 г. Осложнения основного заболевания: пангипопитуитаризм: вторичный гипокортицизм в фазе медикаментозной компенсации, гипотиреоз смешанного генеза (первичный + вторичный) в фазе медикаментозной компенсации, вторичный гипогонадизм в фазе медикаментозной компенсации. Частичная атрофия зрительного нерва обоих глаз? Артериальная гипертензия 2-й степени, риск 4. Хроническая сердечная недостаточность I, функциональный класс 2. Конкурирующее заболевание: папиллярный рак щитовидной железы, I стадия (pT3b(m)N1bM0R1), биохимическая ремиссия. Состояние после хирургического лечения (гемитиреоидэктомия справа с центральной и боковой лимфаденэктомией 01.06.2022, субтотальная резекция левой доли щитовидной железы по поводу узлового зоба в 2012 г.), после радиойодтерапии 24.06.2022 (активность ^{131}I 3620 МБк). Сопутствующие заболевания: ангиопатия сетчатки обоих глаз. Миопия слабой степени обоих глаз. Псориаз. Хронический гастрит в фазе ремиссии. Ожирение I степени (индекс массы тела 30,4 кг/м²). Стеатоз печени. Дислипидемия».

Обсуждение

Диагностика акромегалии основана на выявлении клинических признаков, увеличении концентраций ИФР-1 и СТГ в ходе ОГТТ, однако в случае апоплексии гипофиза ИФР-1 и СТГ могут быть низкими или оставаться в пределах референсных значений, как в приведенном нами клиническом случае, что усложняет установление диагноза. Апоплексия гипофиза – редкий клинический синдром, который возникает вследствие кровоизлияния в гипофиз или при нарушении его кровоснабжения [3]. Апоплексия гипофиза может встречаться при всех типах аденом гипофиза [4, 5]. Наиболее часто апоплексия развивается при гормонально-неактивных аденомах гипофиза, далее идут пролактиномы и другие гормонпродуцирующие опухоли [3, 6]. В большинстве случаев апоплексия встречается в виде кровоизлияния в гипофиз [4], что сопровождается сильной головной болью, тошнотой, рвотой, нарушением зрения, светобоязнью, офтальмоплегией, нарушениями сознания, но также какие-либо симптомы могут отсутствовать [3–5]. Более чем у половины пациентов в исходе апоплексии можно выявить гипопитуитаризм [4]. Так, вторичная надпочечниковая недостаточность диагностируется в 45–70% случаев [3]. Наличие вторичного гипотиреоза описано в 35–70% случаев; примерно у 60% мужчин может быть обнаружен гипогонадизм, тогда как

гипогонадизм у женщин регистрируется в 50–70% случаев [3]. У небольшого числа пациентов в острую стадию могут наблюдаться симптомы несахарного диабета [3].

Предрасполагающие факторы апоплексии гипофиза достоверно не известны, и ожидают дальнейшего изучения. Предположительно, таковыми могут быть большой размер опухоли (макроаденома), физическая активность, прием лекарственных препаратов, таких как антиагреганты, антикоагулянты, агонисты дофаминовых рецепторов и гонадотропин-рилизинг гормона, беременность и роды, низкое АД или гиповолемия, оперативные вмешательства, в том числе на сердце и опорно-двигательном аппарате, новая коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная SARS-CoV-2, вакцинация против нее, а также ангиография и черепно-мозговые травмы, лучевая терапия [3, 5–10].

В связи с удовлетворительным состоянием, отсутствием нарушений водно-электролитного баланса, а также офтальмологических, неврологических осложнений апоплексии гипофиза у нашей пациентки первым этапом хирургического лечения была выбрана правосторонняя гемитиреоидэктомия с центральной и боковой лимфаденэктомией по поводу папиллярного рака щитовидной железы.

Ремиссия акромегалии в исходе апоплексии гипофиза встречается крайне редко, в зарубежной литературе ранее описано, насколько нам известно, 30 случаев [11–13], в отечественной – 2 [14, 15].

В нашем клиническом наблюдении полное подавление СТГ в ходе ОГТТ при первом исследовании связано с острой фазой апоплексии, при которой возможно уменьшение концентрации гормона роста и ИФР-1 в сыворотке, хотя частота встречаемости данного феномена в литературе не исследовалась [3]. Отсутствие подавления СТГ в последующих тестах может объясняться автономной секрецией гормона роста остаточной опухолевой тканью.

Достоверных данных о распространенности дифференцированного рака щитовидной железы у больных акромегалией в литературе нет. В одних исследованиях авторы приходят к выводу, что она не отличается от таковой в общей популяции [16–18], в других, наоборот, описывают повышенную заболеваемость [19]. Необходимо помнить, что у пациентов с акромегалией имеется повышенный риск развития онкологических заболеваний, так как ИФР-1 стимулирует митоз и подавляет апоптоз за счет связывания



с рецептором ИФР-1, поэтому нужно следовать принципу онкологической настороженности [2].

Заключение

Представленное клиническое наблюдение – редкий случай кровоизлияния в СТГ-продуцирующую аденому гипофиза. Практикующим врачам необходимо помнить о том, что после кровоизлияния в аденому гипофиза у пациента с характерными клиническими признаками акромегалии могут определяться низкие показатели ИФР-1 и/или СТГ, но это не исключает акромегалию. Целесообразно обследовать пациента на наличие осложнений данной патологии, а также сопутствующих

заболеваний – в нашем клиническом примере это был папиллярный рак щитовидной железы.

При акромегалии узлообразование и увеличение объема щитовидной железы встречается чаще по сравнению с общей популяцией [20], в связи с чем необходимо исследование структуры и функции щитовидной железы, по показаниям – проведение тонкоигольной пункционной биопсии для своевременного выявления злокачественного новообразования.

Несмотря на ремиссию акромегалии в исходе апоплексии соматотропиномы, пациентка нуждается в дальнейшем наблюдении с контролем ИФР-1 и СТГ, так как возможен рецидив заболевания [21]. ©

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

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

Участие авторов

Г.М. Нуруллина – концепция и дизайн статьи, курация пациента в стационаре, поиск и анализ литературы, написание и редактирование текста; И.Н. Пушкарев – поиск и анализ литературы, написание текста; Е.А. Пигарова – курация пациента в стационаре, редактирование текста; Н.В. Латкина – выполнение оперативного вмешательства, редактирование текста; Г.И. Ахмадуллина – 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.

Список литературы / References

1. Flaseriu M, Biller BMK, Freda PU, Gadelha MR, Giustina A, Katznelson L, Molitch ME, Samson SL, Strasburger CJ, van der Lely AJ, Melmed S. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary*. 2021;24(1):1–13. doi: 10.1007/s11102-020-01091-7.
2. Gadelha MR, Kasuki L, Lim DST, Flaseriu M. Systemic Complications of Acromegaly and the Impact of the Current Treatment Landscape: An Update. *Endocr Rev*. 2019;40(1):268–332. doi: 10.1210/er.2018-00115.
3. Donegan D, Erickson D. Revisiting Pituitary Apoplexy. *J Endocr Soc*. 2022;6(9):bvac113. doi: 10.1210/jendso/bvac113.
4. Barkhoudarian G, Kelly DF. Pituitary Apoplexy. *Neurosurg Clin N Am*. 2019;30(4):457–463. doi: 10.1016/j.nec.2019.06.001.
5. Muthukumar N. Pituitary Apoplexy: A Comprehensive Review. *Neurol India*. 2020;68(Suppl):S72–S78. doi: 10.4103/0028-3886.287669.
6. Wildemberg LE, Glezer A, Bronstein MD, Gadelha MR. Apoplexy in nonfunctioning pituitary adenomas. *Pituitary*. 2018;21(2):138–144. doi: 10.1007/s11102-018-0870-x.
7. Biagetti B, Simò R. Pituitary Apoplexy: Risk Factors and Underlying Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2022;23(15):8721. doi: 10.3390/ijms23158721.
8. Hannoush ZC, Weiss RE. Pituitary Apoplexy. 2018 Apr 22. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, de Herder WW, Dhatriya K, Dungan K, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Kapoor N, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, New M, Purnell J, Sahay R, Shah AS, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencle DL, Wilson DP, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–.
9. Aliberti L, Gagliardi I, Rizzo R, Bortolotti D, Schiuma G, Franceschetti P, Gafà R, Borgatti L, Cavallo MA, Zatelli MC, Ambrosio MR. Pituitary apoplexy and COVID-19 vaccination: a case report and literature review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1035482. doi: 10.3389/fendo.2022.1035482.
10. Frara S, Allora A, Castellino L, di Filippo L, Loli P, Giustina A. COVID-19 and the pituitary. *Pituitary*. 2021;24(3):465–481. doi: 10.1007/s11102-021-01148-1.
11. Alam S, Kubihal S, Goyal A, Jyotsna VP. Spontaneous Remission of Acromegaly After Pituitary Apoplexy in a Middle-Aged Male. *Ochsner J*. 2021;21(2):194–199. doi: 10.31486/toj.20.0002.
12. Sanz-Sapera E, Sarria-Estrada S, Arian F, Biagetti B. Acromegaly remission, SIADH and pituitary function recovery after macroadenoma apoplexy. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2019;2019(1):19-0057. doi: 10.1530/EDM-19-0057.
13. Fraser LA, Lee D, Cooper P, Van Uum S. Remission of acromegaly after pituitary apoplexy: case report and review of literature. *Endocr Pract*. 2009;15(7):725–731. doi: 10.4158/EP09126.CRR.
14. Махкамов КЭ, Азизов ММ. Ремиссия инвазивной СТГ-секретирующей макроаденомы гипофиза после трансфеноидальной аденомэктомии на фоне развития питуитарной апоплексии. Российский онкологический журнал. 2015;20(5):36–39. [Mahkamov KE, Azizov MM. [Remission of invasive CTG secreting macroadenocarcinoma of hypophysis with pituitary apoplexy after transsphenoidal adenomectomy]. *Russian Journal of Oncology*. 2015;20(5):36–39. Russian.]
15. Азизян ВН, Григорьев АО, Иващенко ОВ, Молитвословова НН. Интраоперационное кровоизлияние в аденому гипофиза как причина ремиссии акромегалии. Эндокринная хирургия. 2011;5(1):39–44. doi: 10.14341/2306-3513-2011-1-39-44. [Azizyan VN, Grigorjev AU, Ivaschenko OV, Molitvoslovova NN. [Intraoperation haemorrhage



into hypophysis adenoma as the cause of acromegaly remission]. *Endocrine Surgery*. 2011;5(1):39–44. Russian. doi: 10.14341/2306-3513-2011-1-39-44.]

16. Spricido IY, Feckinghaus CM, Silva RHM, Mesa Junior CO, Boguszewski CL. Prevalence of thyroid cancer in patients with acromegaly and non-growth hormone secreting pituitary adenomas: A prospective cross-sectional study. *Growth Horm IGF Res*. 2021;56:101378. doi: 10.1016/j.ghir.2021.101378.

17. Danilowicz K, Sosa S, Gonzalez Pernas MS, Bamberger E, Diez SM, Fainstein-Day P, Furioso A, Glerean M, Guitelman M, Katz D, Lemaitre N, Lowenstein A, Del Valle Luna M, Martínez MP, Miragaya K, Moncet D, Or-

tuño MV, Pignatta A, Ramacciotti CF, Reyes A, Rogozinski AS, Slavinsky P, Tkatch J, Pitoia F. Acromegaly and thyroid cancer: analysis of evolution in a series of patients. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2020;6(1):24. doi: 10.1186/s40842-020-00113-4.

18. Terzolo M, Puglisi S, Reimondo G, Dimopoulou C, Stalla GK. Thyroid and colorectal cancer screening in acromegaly patients: should it be different from that in the general population? *Eur J Endocrinol*. 2020;183(4):D1–D13. doi: 10.1530/EJE-19-1009.

19. Wolinski K, Czarnywojtek A, Ruchala M. Risk of thyroid nodular disease and thyroid cancer in patients with acromegaly—meta-analysis and systematic review. *PLoS*

One. 2014;9(2):e88787. doi: 10.1371/journal.pone.0088787.

20. Чих ИД, Триголосова ИВ, Древалъ АВ, Триголосов АВ. Новообразования при акромегалии. *Альманах клинической медицины*. 2016;44(5):568–579. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-568-579. [Chikh ID, Trigolosova IV, Dreval AV, Trigoloso AV. [Neoplasms in acromegaly]. *Almanac of Clinical Medicine*. 2016;44(5):568–579. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-568-579.]

21. Del Porto LA, Liubinas SV, Kaye AH. Treatment of persistent and recurrent acromegaly. *J Clin Neurosci*. 2011;18(2):181–190. doi: 10.1016/j.jocn.2010.10.003.

Hemorrhage into a somatotropinoma as a first reason for examination of a patient with previously undiagnosed acromegaly and papillary thyroid cancer

G.M. Nurullina^{1,2} • I.N. Pushkarev¹ • E.A. Pigarova³ • N.V. Latkina³ • G.I. Akhmadullina¹

Pituitary apoplexy is a rare acute condition that can be caused by hemorrhage into the pituitary adenoma or its infarction. This is accompanied by severe headache, nausea, vomiting, photophobia, visual and oculomotor disorders, loss of consciousness, and can also lead to a decrease in the production of a number of hormones by the pituitary gland, i.e. hypopituitarism. We present a clinical case of a 42-year female patient with previously undiagnosed acromegaly and papillary thyroid cancer. The reason for the examination was clinical symptoms of pituitary apoplexy. Right hemithyroidectomy with central and lateral lymphadenectomy was performed for her papillary thyroid cancer, followed by radioactive iodine therapy due to an increased risk of cancer progression. Hemorrhage into the pituitary adenoma in this patient has led to panhypopituitarism and remission

of acromegaly. Insulin-like growth factor 1 and growth hormone levels during oral glucose tolerance test were within the reference values, which made the diagnosis of acromegaly challenging.

Key words: acromegaly, pituitary adenoma, hypopituitarism, pituitary apoplexy, papillary thyroid cancer

For citation: Nurullina GM, Pushkarev IN, Pigarova EA, Latkina NV, Akhmadullina GI. Hemorrhage into a somatotropinoma as a first reason for examination of a patient with previously undiagnosed acromegaly and papillary thyroid cancer. *Almanac of Clinical Medicine*. 2023;51(2):126–133. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-011.

Received 16 February 2023; revised 10 May 2023; accepted 12 May 2023; published online 2 June 2023

Informed consent statement

The patient has voluntarily signed her informed consent to the publication of her 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

G.M. Nurullina, the paper concept and design, in-patient management, literature search and analysis, text writing and editing; I.N. Pushkarev, literature search and analysis, text writing; E.A. Pigarova, in-patient management, text editing; N.V. Latkina, surgical procedure, text editing; G.I. Akhmadullina, the paper 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.

Guzel M. Nurullina – MD, PhD, Lecturer, Chair of Faculty Therapy with Courses of Endocrinology and Hematology¹; Endocrinologist²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6892-6024>

✉ Ul. Kommunarov 281, Izhevsk, Udmurt Republic, 426034, Russian Federation. E-mail: dallila@mail.ru

Igor N. Pushkarev – 6th Year Student, Faculty of General Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3992-6420>. E-mail: i.push99@yandex.ru

Ekaterina A. Pigarova – MD, PhD, Director, Institute of Higher and Further Professional Education³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>. E-mail: kpigarova@gmail.com

Nonna V. Latkina – MD, PhD, Surgeon, Department of Surgery³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0662-9232>. E-mail: latkina_enc@mail.ru

Guzyal I. Akhmadullina – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy with Courses of Endocrinology and Hematology, Endocrinologist¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1876-2516>. E-mail: guzal-work@mail.ru

¹ Izhevsk State Medical Academy; ul. Kommunarov 281, Izhevsk, Udmurt Republic, 426034, Russian Federation

² The First Republican Clinical Hospital of Udmurt Republic; Votkinskoe shosse 57, Izhevsk, Udmurt Republic, 426039, Russian Federation

³ Endocrinology Research Centre; ul. Dmitriya Ul'yanova 11, Moscow, 117036, Russian Federation



Клинические наблюдения

Выявление клеток Березовского – Рид – Штернберга в лимфатических узлах при классической лимфоме Ходжкина методом проточной цитометрии: серия клинических наблюдений

Аббасбейли Ф.М.¹ • Феденко А.А.^{1,2} • Зейналова П.А.¹ • Мушкарина Т.Ю.³ • Мельникова А.А.³ • Гривцова Л.Ю.³

Аббасбейли Фируза Мазахировна – врач отделения онкогематологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2359-0547>

✉ 143081, Московская область, д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111, Российская Федерация.
E-mail: abbasbejli@mail.ru

Феденко Александр Александрович – д-р мед. наук, врач отделения онкогематологии¹; заведующий отделом лекарственного лечения опухолей²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>.
E-mail: fedenko@eesg.ru

Зейналова Первин Айдыновна – д-р мед. наук, заведующая отделением онкогематологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>.
E-mail: zeynalova3@mail.ru

Мушкарина Татьяна Юрьевна – науч. сотр. отделения клинической иммунологии²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1266-1792>. E-mail: jeweltany@gmail.com

Мельникова Анжелика Александровна – науч. сотр. отделения клинической иммунологии³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7229-2813>.
E-mail: angelik_melnikova@mail.ru

Гривцова Людмила Юрьевна – д-р биол. наук, заведующая отделением клинической иммунологии³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9103-9688>.
E-mail: grivtsova@mail.ru

Опухолевые клетки Березовского – Рид – Штернберга (БРШ) при классической лимфоме Ходжкина (кЛХ), несмотря на их В-клеточную природу, демонстрируют абсолютно уникальный иммунофенотип. Клетки БРШ при их иммуногистохимической характеристике положительны по антигенам CD15 (в большинстве случаев), CD30, PAX-5, и не экспрессируют Т-клеточный антиген CD3, В-клеточный антиген CD19, в большинстве случаев отрицательны в отношении В-клеточного антигена CD20, а также в отношении экспрессии обще-лейкоцитарного антигена CD45. Учитывая такой однозначный иммунофенотип, клетки БРШ могут быть выявлены методом многопараметровой проточной цитометрии. Так, J.R. Fromm и соавт. (2006, 2014) убедительно показали возможность идентификации клеток БРШ в пунктате и/или биоптате лимфатических узлов при кЛХ, справедливо полагая, что такой достаточно простой и воспроизводимый метод, как проточная цитометрия, может быть дополнительным методом диагностики при кЛХ.

Мы апробировали метод, предложенный J.R. Fromm и соавт., в определении поражения лимфатических узлов при кЛХ, применив 8–10-параметровую проточную цитометрию для детекции БРШ при кЛХ в 8 образцах биоптатов лимфатического узла, и подтвердили возможность выявления клеток методом

проточной цитометрии высокого разрешения. Проведена морфологическая и иммуногистохимическая оценка биопсийного материала лимфатических узлов пациентов с подозрением на кЛХ. В исследование включены клинические случаи с подтвержденной иммуногистохимически кЛХ (8 человек), за образцы сравнения приняты случаи с иным, нежели лимфома Ходжкина, диагнозом. Во всех исследованных случаях при кЛХ нами были выявлены клетки БРШ. В дальнейшем планируется проведение анализа большего количества наблюдений с использованием метода проточной цитометрии.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, проточная цитометрия, клетки Березовского – Рид – Штернберга

Для цитирования: Аббасбейли ФМ, Феденко АА, Зейналова ПА, Мушкарина ТЮ, Мельникова АА, Гривцова ЛЮ. Выявление клеток Березовского – Рид – Штернберга в лимфатических узлах при классической лимфоме Ходжкина методом проточной цитометрии: серия клинических наблюдений. Альманах клинической медицины. 2023;51(2):134–142. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-015.

Поступила 09.06.2023; доработана 15.06.2023; принята к публикации 19.06.2023; опубликована онлайн 20.06.2023

¹ Клинический госпиталь «Лапино-1» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен»); 143081, Московская область, д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111, Российская Федерация

² Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3, Российская Федерация

³ Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; 249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, 4, Российская Федерация



Проточная цитометрия стандартно используется при диагностике острых лейкозов и лейкомизированных лимфом и зачастую служит единственным методом оценки минимальной остаточной болезни (МОБ) при таких заболеваниях, как множественная миелома, хронический лимфолейкоз, острые лимфобластные и миелоидные лейкозы [1–3]. Особенно важным представляется то, что проточная цитометрия – метод, позволяющий очень четко выявлять и характеризовать малые клеточные популяции на основании особенностей их иммунофенотипа, даже если эти клетки единичны среди клеток микроокружения [4–5]. Подобная ситуация наблюдается в лимфатических узлах при классической лимфоме Ходжкина, вариант нодулярного склероза (кЛХНС). С приходом в клиническую практику проточной цитометрии высокого разрешения трудности в выявлении и характеристике единичных опухолевых клеток Березовского – Рид – Штернберга (БРШ) среди опухолевого микроокружения, богатого Т-клетками, В-клетками, эозинофилами, гистиоцитами и плазматическими клетками, были преодолены.

В отдельных исследованиях предпринимались попытки идентифицировать клетки БРШ с помощью проточной цитометрии в аспирационном или биопсийном материале лимфатического узла с целью подтверждения или дополнения иммуногистохимического ИГХ окрашивания при диагностике ЛХ [6–8].

Современные исследования в этой области сосредоточены на определении отличий иммунофенотипа клеток БРШ от воспалительного фона и на характеристике клеток опухолевого микроокружения как возможного биомаркера. На первом этапе отработки метода проточной цитометрии для идентификации клеток БРШ был использован прием с применением блокирующих антител к молекулам клеточной адгезии опухолевого микроокружения [6]. Однако далее было показано, что нет необходимости блокировать розеткообразование Т-клеток в случае применения проточной цитометрии высокого разрешения с одновременной оценкой на клетках образца 9 специфических параметров (оценка экспрессии на мембране антигенов CD5, CD15, CD20, CD30, CD40, CD45, CD64, CD71 и CD95). Такой подход позволил установить важные для выявления клеток БРШ антигены и несколько упростить протокол диагностики [6, 8–10].

Принципиальными оказались комбинации антигенов CD30 и CD64, CD95 и CD40, экспрессия антигена Т-клеток CD3 относительно параметра

бокового светорассеяния SSC (англ. side scatter, неспецифическая характеристика в проточной цитометрии, отражающая степень гранулированности клетки, тип ее ядра), а также CD20 и CD40. Авторам исследования [7] удалось установить, что клетки БРШ без использования антител для блокировки розеткообразования Т-клеток имеют следующие характеристики: повышенное боковое (SSC) и прямое (FSC, англ. forward scatter, второй неспецифический параметр проточной цитометрии, отражающий размер клеток) рассеяние, то есть являются более гранулированными и имеют больший размер по сравнению с нормальными лимфоцитами, гетерогенны по экспрессии обще-лейкоцитарного антигена CD45 (частично из-за связанных Т-клеток), в основном отрицательны в отношении антигена В-клеток CD20, также отрицательны в отношении моноцитарного антигена CD64, могут быть положительными для антигена Т-клеток CD3 (из-за связанных Т-клеток) и всегда позитивны по экспрессии маркеров CD30, CD40 и CD95 [9]. Такие важные наблюдения позволяют напрямую реализовать метод проточной цитометрии в клинической практике для выявления клеток БРШ.

Материал и методы

Мы апробировали метод проточной цитометрии для выявления клеток БРШ в ткани лимфатических узлов у 8 пациентов с диагнозом кЛХ. За основу нами был принят 9-параметровый протокол, учитывающий данные, представленные зарубежными коллегами [6–8]. Принимая во внимание однозначность методики, подтвержденную методом клеточного сортирования и последующей морфологической верификацией клеток БРШ, клеточный сортирование мы не проводили [6, 11].

В исследовании анализировался биопсийный материал лимфатических узлов пациентов с подозрением на ЛХ, проходивших диагностику и лечение в 2021–2022 гг. в клиническом госпитале «Лапино», параллельно этот же материал оценивался морфологически и иммуногистохимически. В исследование включен материал 11 пациентов. У 8 пациентов был подтвержден диагноз кЛХНС.

У 2 пациентов данные ИГХ выявили В-клеточную неходжкинскую лимфому (фолликулярная лимфома Grade 1–2 с фолликулярным характером роста и мантийноклеточная лимфома), у одного пациента установлена неорганный забрюшинная саркома, T2N1M1).

Все пациенты, биопсийный материал которых был включен в исследование, подписали



информированное согласие на использование результатов исследования биоматериала в научных целях.

В основной анализ включены случаи с подтвержденным диагнозом ЛХНС (8 человек). Случаи, в которых ИГХ исследование не подтвердило диагноз ЛХ (3 случая), были использованы нами в качестве образцов сравнения для оценки эффективности и специфичности методики выявления клеток БРШ (табл. 1).

Средний возраст пациентов с ЛХ составил 40,1 года, по гендерному признаку пациенты имели распределение 1:1 (4 женщины и 4 мужчин).

Иммунологическое выявление клеток БРШ проводилось в отделении клинической иммунологии Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба. Методика проточно-цитометрического выявления клеток БРШ заключалась в последовательных этапах пробоподготовки и окраски субстрата прямыми флуорохромами моноклональных антител к антигенам, которые, согласно зарубежному протоколу, полезны для выявления клеток БРШ. На преаналитическом этапе из ткани лимфатического узла приготавливалась клеточная суспензия посредством аккуратного механического растирания ткани в буферном растворе. С полученными клетками проводилась прямая реакция иммунофлуоресценции согласно стандартной методике. При этом клетки окрашивались одномоментно моноклональными антителами к 9 антигенам, аналогично протоколу J.R. Fromm и соавт. [8]. Вместе с тем все принципиальные маркеры были объединены в одну пробу, что унифицировало анализ и позволяло анализировать большее количество клеток одновременно. Диагностическая проба представлена в табл. 2.

После окрашивания моноклональными антителами проба анализировалась на проточном цитометре FACS Aria. Проводился одновременный анализ не менее 10 000 000 клеток пробы.

Аналитический этап проводился с применением программного обеспечения Kaluza Analysis 2.2 в соответствии с последовательным алгоритмом гейтирования (точного выбора анализируемой клеточной популяции), предложенного в протоколе J.R. Fromm и соавт.

Таблица 1. Характеристика пациентов

№ п/п	Возраст, годы	Пол	Диагноз
1	32	ж	Классическая лимфома Ходжкина, вариант NSI
2	42	м	Классическая лимфома Ходжкина, вариант NSII
3	62	ж	Классическая лимфома Ходжкина, вариант NSI
4	40	м	Классическая лимфома Ходжкина, вариант NSII
5	37	ж	Классическая лимфома Ходжкина, вариант NSII
6	46	м	Классическая лимфома Ходжкина, вариант NSII
7	33	м	Классическая лимфома Ходжкина, вариант NSII
8	29	ж	Классическая лимфома Ходжкина, вариант NSII
9	58	м	Фолликулярная лимфома Grade 1–2 (фолликулярный тип роста)
10	31	ж	Мантийно-клеточная лимфома стадии IIIA
11	18	м	Неорганный саркома забрюшинного пространства T2N1M1

NS – нодулярный склероз (англ. nodular sclerosis), ж – женщины, м – мужчины

Результаты

Нами проанализированы возможности проточной цитометрии в отношении выявления клеток БРШ в биоптатах лимфатических узлов у 8 пациентов с подтвержденным методом ИГХ диагнозом кЛХНС, при этом у 6 пациентов из 8 вариант расценен как NSII, а у 2 – как NSI.

Для выявления клеток БРШ мы применяли алгоритм последовательного гейтирования (выбора целевой анализируемой популяции) с целью аккуратного и более точного определения опухолевой популяции. Данный алгоритм представлен на рис. 1. При этом на первом этапе (рис. 1А), согласно иммунофенотипическим характеристикам клеток БРШ, определяются CD45-негативные клетки образца. Далее в пределах этих клеток оцениваются все CD30⁺ клетки образца (рис. 1Б). Следующий этап – исключение из анализа примеси миело-моноцитарных клеток, которые могут экспрессировать CD30 (для этой цели был предложен антиген CD64). В дальнейшем анализ включаются клетки, попавшие

Таблица 2. Панель прямых флуорохромных конъюгатов моноклональных антител для выявления клеток Березовского – Рид – Штернберга

Проба/флуорохром	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	FITC	PE	Pe-cy5	PE-cy7	AF-700	APC-cy7	Bv 605	Bv 711	Bv 786
Моноклональные антитела	CD40	CD95	CD45	CD15	CD64	CD19	CD30	CD20	CD3

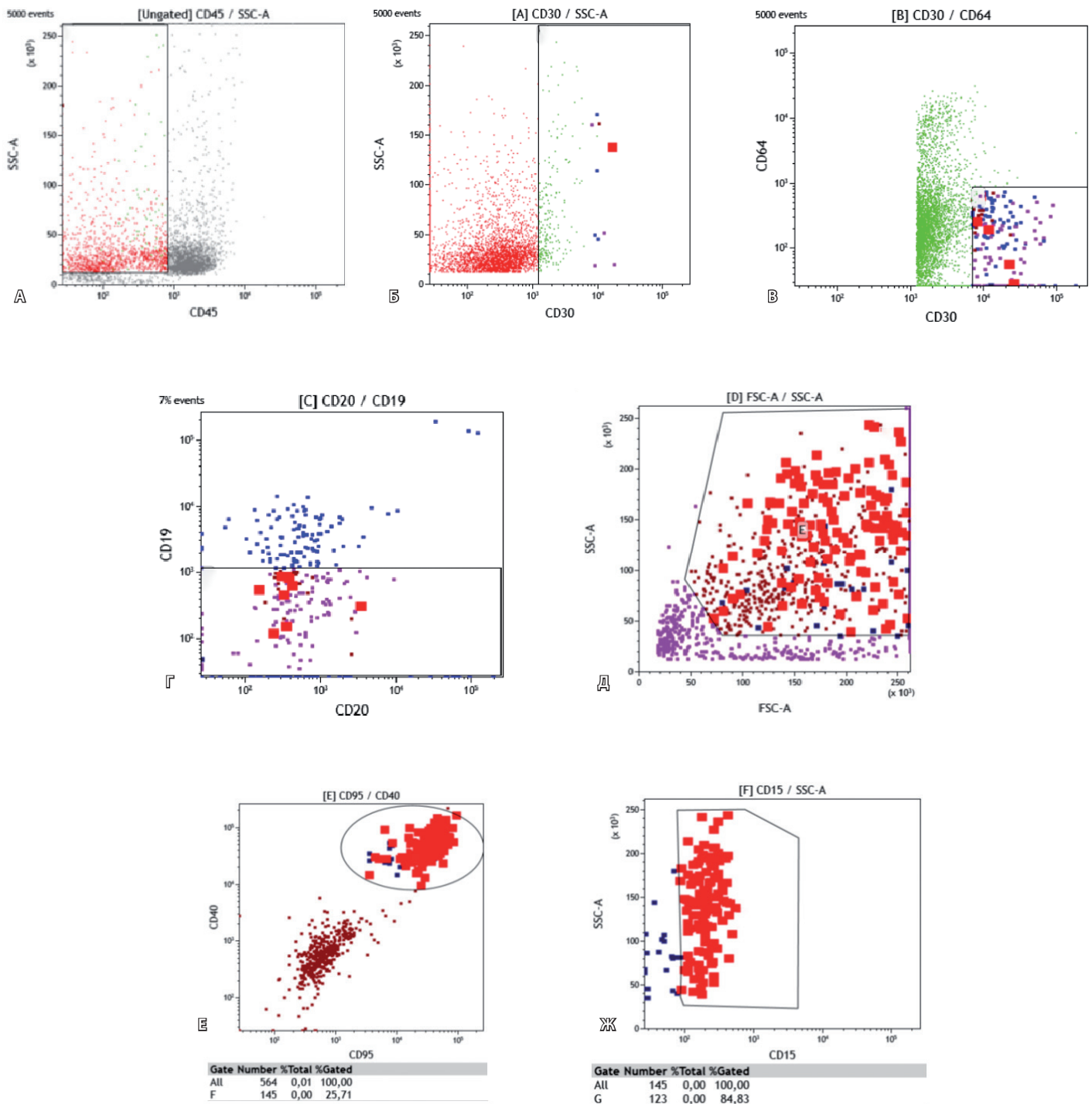


Рис. 1. Алгоритм проточно-цитометрического выявления клеток Березовского – Рид – Штернберга (БРШ) в клеточной суспензии биоптата лимфатического узла: **А** – выделение CD45-негативных клеток среди всех клеток анализируемого образца; **Б** – выявление CD30⁺ клеток в пределах только CD45-негативных клеток; **В** – выделение клеток с яркой экспрессией антигена CD30 и исключение из анализа других миело-моноцитарных клеток по экспрессии миело-моноцитарного антигена CD64; **Г** – исключение из популяции CD30⁺CD64⁺ примеси В-клеток (CD19⁺CD20⁺) на основании экспрессии соответствующих антигенов; **Д** – исключение из анализа мелких клеток и клеток с низкими показателями бокового светорассеяния SSC (англ. side scatter); **Е** – выявление популяции клеток БРШ с иммунофенотипом CD30⁺CD64⁺CD19⁺CD95⁺CD40⁺ клеток; **Ж** – оценка количества клеток БРШ (123 клетки из 10 000 000 проанализированных клеток образца) с учетом экспрессии CD15

Аббасбеили Ф.М., Феденко А.А., Зейналова П.А., Мушкарина Т.Ю., Мельникова А.А., Гривцова Л.Ю.

Выявление клеток Березовского – Рид – Штернберга в лимфатических узлах при классической лимфоме Ходжкина методом проточной цитометрии: серия клинических наблюдений

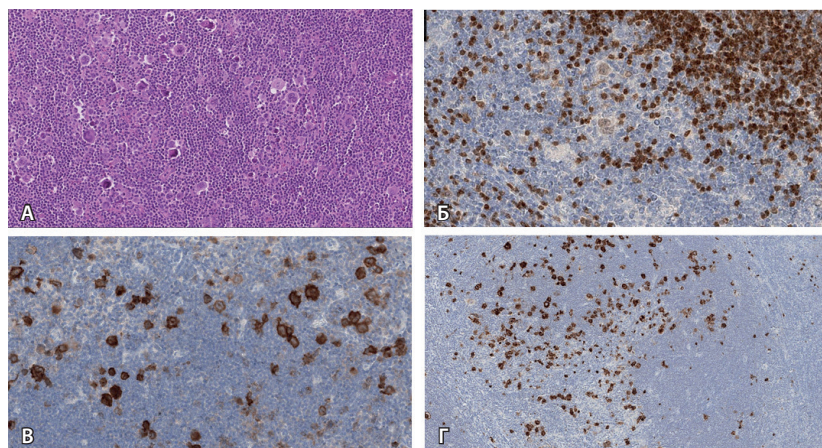


Рис. 2. Иммуногистохимическое исследование. Лимфатический узел с фиброзными септами, ограничивающими нодулярные структуры из лимфоцитов, немногочисленных гистиоцитов и эозинофильных лейкоцитов, а также разрозненных крупных клеток, сходных с клетками Березовского – Рид – Штернберга (БРШ): **А** – многочисленные клетки БРШ с двумя или более ядер, эозинофильными ядрышками и широкой цитоплазмой. Обнаруживаются также клетки Ходжкина, являющиеся подвидом клеток БРШ, содержащие одно ядро с крупным ядрышком. Гематоксилин и эозин, $\times 200$; **Б** – две крупные опухолевые клетки в центре изображения проявляют слабое ядерное окрашивание PAX5 при сильной ядерной экспрессии в фоновых малых В-лимфоцитах, $\times 400$; **В** – выраженная мембранно-цитоплазматическая экспрессия клетками БРШ, в том числе и в комплексе Гольджи, $\times 400$; **Г** – выраженная экспрессия опухолевыми клетками CD15, $\times 200$; CD30 – позитивная (выраженная мембранная и очаговая цитоплазматическая экспрессия в крупных клетках); CD15 – позитивная (выраженная мембранная и очаговая цитоплазматическая экспрессия в крупных клетках); PAX5 – позитивная (слабовыраженная ядерная экспрессия в крупных клетках); MUM1 – позитивная (выраженная ядерная экспрессия в крупных клетках); CD3 – негативная; CD45 – негативная

в область С и представляющие собой $CD30^{++}CD64^{-}$ клеточную популяцию (рис. 1В). Затем в пределах популяции $CD30^{++}CD64^{-}$ исключается возможная примесь клеток по экспрессии пан-В-клеточных антигенов CD19 и CD20 (рис. 1Г). Далее среди $CD30^{++}CD64^{-}CD19^{-}$ клеток на основании характеристик светорассеяния FSC/SSC в анализ включаются только крупные клетки (высокий FSC) со средними и высокими показателями бокового светорассеяния SSC (рис. 1Д), после чего происходит учет $CD95^{+}CD40^{+}$ клеток, что по совокупности всех шагов определяет искомую популяцию клеток БРШ с иммунофенотипом $CD45^{-}CD30^{++}CD64^{-}CD19^{-}CD95^{+}CD40^{+}$, которая в данном случае составила 145 на 10 000 000 проанализированных клеток полученной нами суспензии клеток лимфатического узла. Наконец, на завершающем этапе в пределах указанной выше популяции учитываются $CD15^{+}$ клетки (рис. 1Ж), составляющие подавляющее большинство среди $CD45^{-}CD30^{++}CD64^{-}CD19^{-}CD95^{+}CD40^{+}$ клеток. Таким образом, суммарное количество клеток БРШ с иммунофенотипом $CD45^{-}CD30^{++}CD64^{-}CD19^{-}CD95^{+}CD40^{+}CD15^{+}$

составило 123 на 10 000 000 проанализированных клеток полученной нами суспензии клеток лимфатического узла. Данный случай продемонстрировал наибольшее количество клеток БРШ, выявленное нами в анализируемой группе образцов ЛХ.

Следует отметить, что отдельные клетки БРШ данного образца обнаруживают экспрессию CD20 (рис. 1Г).

Иммуногистохимическое подтверждение наличия клеток БРШ в том же биоптате лимфатического узла, из которого выполнялось проточно-цитометрическое исследование, представлено на рис. 2, где отчетливо видно наличие крупных с типичной морфологией $CD30^{+}CD15^{+}PAX5^{+}$ клеток БРШ.

Применение указанного протокола позволило нам выявить популяцию клеток БРШ в разном количестве во всех анализируемых образцах с диагнозом ЛХНС, а также установить вариabельность клеток БРШ в отношении экспрессии антигенов CD15 и CD20.

В образцах группы сравнения похожей популяции $CD45^{-}CD30^{++}CD64^{-}CD19^{-}CD95^{+}CD40^{+}CD15^{+}$ клеток нами не выявлено. Так, на рис. 3 представлен пример анализа клеток биоптата лимфатического узла пациента с внеорганный забрюшинной саркомой. Согласно описанному выше алгоритму при оценке $CD45^{-}$ негативных клеток образца (рис. 3А) выявлены $CD30^{+}$ клетки (рис. 3Б). В пределах $CD30^{+}$ клеток выделена популяция $CD64^{-}$ негативных клеток (рис. 3В), но дальнейший анализ показал отсутствие среди данной популяции $CD95^{+}CD40^{+}$ клеток (рис. 3Г), что подтверждает правомочность описанного алгоритма в отношении выявления клеток БРШ в лимфатических узлах при КЛХ.

Результаты проведенного исследования иммунофенотипических особенностей и количества клеток БРШ в лимфатических узлах при КЛХ суммированы в табл. 3.

Обсуждение

Применение данного алгоритма проточно-цитометрической детекции клеток БРШ и применение проточной цитометрии высокого разрешения дает возможность легко исключить другие заболевания, которые морфологически имитируют КЛХ, например, анапластическую крупноклеточную В-клеточную лимфому или В-клеточную крупноклеточную лимфому, богатую Т-клетками и гистиоцитами [11].

$CD30$ -позитивная Т-клеточная лимфома/анапластическая крупноклеточная лимфома

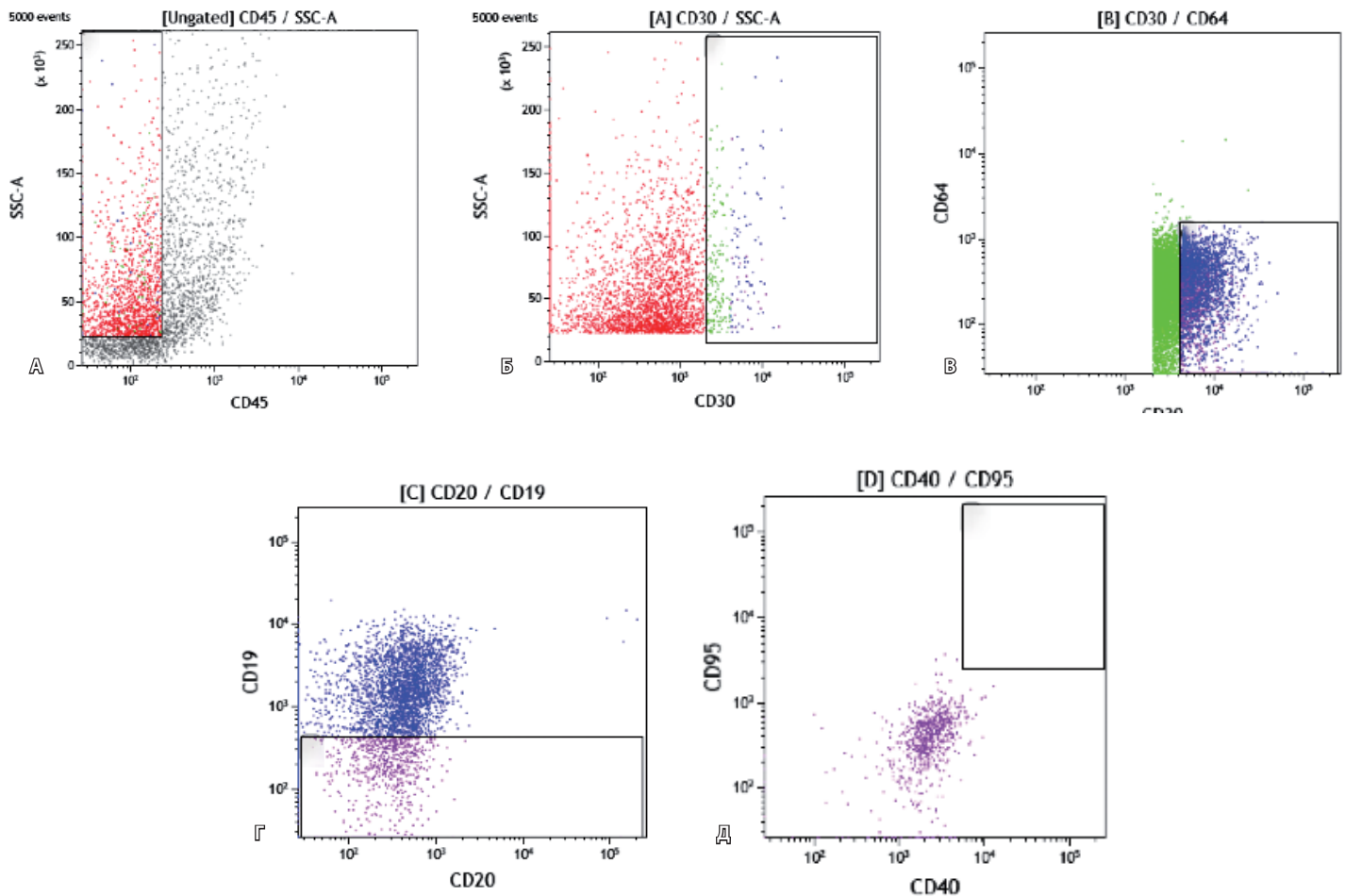


Рис. 3. Оценка иммунофенотипа клеток биоптата лимфатического узла пациента с забрюшинной внеорганной саркомой: **А** – выделение CD45-негативных клеток; **Б** – выделение области CD30⁺ клеток в пределах CD45-негативных клеток; **В** – ограничение области анализа популяций CD30⁺CD64⁺; **Г** – исключение из анализа В-клеток на основании экспрессии CD19- и CD20-антигенов; **Д** – оценка количества CD95⁺CD40⁺ клеток среди CD45⁺CD30⁺CD19⁺CD64⁺ популяций, количество искомым клеток составило 0. Клеток с фенотипом Березовского – Рид – Штернберга не выявлено

может быть исключена на основании того, что опухолевые клетки этой лимфомы имеют более низкие характеристики SSC в сравнении с клетками БРШ, а также более яркую экспрессию CD45, CD5, CD95 и вариательную экспрессию CD30 и CD71 в отсутствие CD20 [12, 13]. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома может быть исключена из-за отсутствия CD30, яркой экспрессии CD20 и более низких показателей SSC, а также наличия клональных цепей иммуноглобулинов. Опухолевый субстрат метастатической мелкоклеточной карциномы при схожести показателей SSC и FSC отличает от клеток БРШ негативность в отношении антигенов CD30 и CD40. Кроме того, опухоль демонстрирует полное отсутствие CD45 при проточной цитометрии, что нетипично для клеток БРШ,

где наблюдается слабая экспрессия обще-лейкоцитарного антигена CD45.

Как показывают наши наблюдения, саркому отличает от кЛХ отсутствие экспрессии на CD30⁺ клетках антигенов CD40 и CD95 (см. рис. 3).

Вариант ЛХ с нодулярным лимфоидным преобладанием (ЛП) не может быть установлен с применением описанной выше методики, однако подтверждение данного диагноза с применением проточной цитометрии все-таки возможно. Так, установлено, что ЛП-клетки положительны на CD20 и отрицательны на CD15 и CD30. Воспалительный фон при нодулярном ЛП (НЛП) представлен CD4-позитивными/CD57-позитивными Т-клетками [14].

Как уже описано выше, В-клеточная лимфома, богатая Т-клетками, может быть определена

**Таблица 3.** Количество и иммунофенотип клеток Березовского – Рид – Штернберга в анализируемых образцах

№ п/п	Количество клеток	Иммунофенотип клеток
1	70	CD45 ⁺ CD30 ⁺⁺ CD64 ⁺ CD19 ⁺ CD95 ⁺ CD40 ⁺ CD15 ⁺
2	123	CD45 ⁺ CD30 ⁺⁺ CD64 ⁺ CD19 ⁺ CD95 ⁺ CD40 ⁺ CD15 ^{low} CD20 ^{+/}
3	65	CD45 ⁺ CD30 ⁺⁺ CD64 ⁺ CD19 ⁺ CD95 ⁺ CD40 ⁺ CD15 ⁺
4	86	CD45 ⁺ CD30 ⁺⁺ CD64 ⁺ CD19 ⁺ CD95 ⁺ CD40 ⁺ CD15 ^{low} CD20 ^{+/}
5	97	CD45 ⁺ CD30 ⁺⁺ CD64 ⁺ CD19 ⁺ CD95 ⁺ CD40 ⁺ CD15 ^{low} CD20 ^{+/}
6	106	CD45 ⁺ CD30 ⁺⁺ CD64 ⁺ CD19 ⁺ CD95 ⁺ CD40 ⁺ CD15 ^{low} CD20 ^{+/}
7	93	CD45 ⁺ CD30 ⁺⁺ CD64 ⁺ CD19 ⁺ CD95 ⁺ CD40 ⁺ CD15 ⁺
8	89	CD45 ⁺ CD30 ⁺⁺ CD64 ⁺ CD19 ⁺ CD95 ⁺ CD40 ⁺ CD15 ⁺
9	0	Не выявлено
10	0	Не выявлено
11	0	Не выявлено

по яркой и мономорфной экспрессии CD20 в крупных опухолевых клетках. Опухолевые клетки этой лимфомы также экспрессируют другие В-клеточные маркеры, включая белок b В-клеточной лимфомы (BCL-6), и не экспрессируют CD15 и CD30, что четко исключает диагноз ЛХ в этом случае. Опухолевое микроокружение данной лимфомы гетерогенно и представлено различными субпопуляциями Т-клеток [14].

Реактивная гиперплазия лимфатических узлов при оценке методом проточной цитометрии может быть исключена на основании сохранения гистологической структуры, присутствия лимфоцитов с нормальным неизмененным иммунофенотипом и отсутствия крупных CD30⁺CD15⁺ клеток.

Недавно предложен метод надежного выявления ЛП опухолевых клеток с применением многопараметровой проточной цитометрии [11]. Подход к идентификации ЛП-клеток аналогичен подходу к иммунофенотипированию клеток Ходжкина при кЛХ. Авторами использована комбинация антигенов CD20, CD38, CD40, CD54, CD71, а также CD32 и CD71 для идентификации ЛП-клеток. Для исключения неопухолевых клеток применена комбинация антигенов CD5, CD10 и CD64. Для оценки образования розеток применяется сочетание антигенов CD5 и CD45. Параллельно оценивается содержание ДНК (с использованием ДНК-связывающего красителя

DAPI) и ядерная экспрессия антигена BCL-6. Подобно иммунофенотипу, описанному при ИГХ, методом проточной цитометрии было показано, что ЛП-клетки демонстрируют рестрикцию поверхностных легких цепей иммуноглобулинов. Экспрессия В-клеточных антигенов CD19 и CD20 в данном случае сопоставима с реактивными В-клетками, также наблюдалась яркая экспрессия CD40 и BCL-6. ЛП-клетки не экспрессируют CD5, CD10, CD15, CD30 или CD64.

Такой подход обеспечил выявление опухолевых клеток с высокой чувствительностью и специфичностью, и популяция ЛП-клеток была выявлена во всех оцененных случаях ЛХНЛП (100% чувствительность). Данное исследование подтвердило, что ЛП-клетки взаимодействуют с Т-клетками с меньшей avidностью, чем клетки БРШ, а молекулы адгезии CD50 и CD54, вероятно, опосредуют это взаимодействие. Дополнительно установлено, что ЛП-клетки практически не экспрессируют лиганды программируемой клеточной гибели PD-L1 или PD-L2 [11].

Кроме того, проточная цитометрия – удобный метод для характеристики опухолевого микроокружения, что может оказаться полезным в плане выявления дополнительных прогностических биомаркеров. Так, например, при сопоставлении иммунофенотипа воспалительного фона при ЛХ и реактивной лимфоидной гиперплазии обнаружены существенные различия между ними – при ЛХ наблюдается уменьшение В-клеток, увеличение CD4-позитивных Т-клеток и CD25-позитивных Т-регуляторных клеток по сравнению с реактивной гиперплазией [11, 14].

Установлены и некоторые особенности реактивного микроокружения при различных подтипах ЛХ. В частности, соотношение Т- и В-клеток самое высокое в подтипах ЛХНС и ЛХДЛ и самое низкое в случае смешанно-клеточного варианта ЛХ. При сравнении иммунофенотипа Т-клеток в реактивных лимфатических узлах с ЛХ показано, что соотношение CD4:CD8 в случае ЛХ выше, чем при гиперплазии, и при этом CD4⁺ Т-клетки ЛХ показывают более яркую экспрессию CD7 (CD7⁺⁺). Данный признак различался и в подтипах ЛХ – ЛХНС характеризует более высокое соотношение CD4:CD8 и присутствие популяции CD4⁺CD7⁺⁺. Смешанно-клеточный вариант ЛХ по данной характеристике оказался схожим с реактивной гиперплазией. Т-клетки микроокружения ЛХНЛП демонстрировали более слабую экспрессию CD7 по сравнению с кЛХ и реактивной гиперплазией [15, 16].



Заключение

Метод многопараметровой проточной цитометрии высокого разрешения может быть использован для выявления клеток БРШ в биоптатах, а при определенном навыке – и в пунктатах лимфатических узлов для подтверждения диагноза кЛХ. Во всех исследованных нами случаях ЛХ мы выявили клетки БРШ, тогда как в материале группы сравнения клеток с иммунофенотипом CD45⁺CD30⁺⁺CD64⁺CD19⁺CD95⁺CD40⁺CD15⁺

выявлено не было, что подтверждает правомочность используемого аналитического алгоритма. Использование данного алгоритма в работах J.R. Fromm и соавт. [6, 7] с дальнейшим сортированием и морфологической характеристикой данной популяции подтвердило специфичность представленной методики. Вместе с тем для дальнейшего клинического применения метода необходимо проведение анализа большего количества случаев. ☺

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

Ф.М. Аббасбейли – анализ клинических данных, написание текста; А.А. Феденко – общее руководство исследованием в разделе клинических данных, корректировка данных, редактирование текста;

П.А. Зейналова – общее руководство исследованием, корректировка данных, редактирование текста; Т.Ю. Мушкарина – выполнение проточно-цитометрических исследований, редактирование текста; А.А. Мельникова – выполнение преаналитического этапа работы, анализ данных проточной цитометрии, редактирование текста; Л.Ю. Гривцова – разработка дизайна исследования, анализ данных проточной цитометрии, общее руководство работой. 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.

Список литературы / References

- Гривцова ЛЮ, Мушкарина ТЮ, Луниев ВВ, Зейналова ПА. Проточная цитометрия при диагностике плазмноклеточных опухолей и оценке минимальной остаточной болезни. Онкогематология. 2021;16(3):16–25. doi: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-16-25. [Grivtsova LYu, Mushkarina TYu, Lunin VV, Zeynalova PA. [Flow cytometry in the diagnosis of plasma cell tumors and assessment of minimal residual disease]. Oncohematology. 2021;16(3):16–25. Russian. doi: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-16-25.]
- Чернышева ОА, Гривцова ЛЮ, Серебрякова ИН, Купрышина НА, Шолохова ЕН, Шервашидзе МА, Палладина АД, Курдюков БВ, Попа АВ, Тупицын НН. Диагностика острых лимфобластных лейкозов из Т-линейных предшественников и подходы к мониторингу минимальной остаточной болезни. Клиническая онкогематология. 2019;12(1):79–85. doi: 10.26442/18151434.2019.4.190745. [Chernysheva OA, Grivtsova LYu, Serebryakova IN, Kupryshina NA, Sholokhova EN, Shervashidze MA, Palladina AD, Kurdykov BV, Popa AV, Tupitsyn NN. [Diagnosis of Acute Lymphoblastic Leukemia Originating From T-Lineage Precursors and Approaches to Minimal Residual Disease Monitoring]. Clinical Oncohematology. 2019;12(1):79–85. Russian. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-1-79-85.]
- Grewal RK, Chetty M, Abayomi EA, Tomuleasa C, Fromm JR. Use of flow cytometry in the phenotypic diagnosis of hodgkin's lymphoma. Cytometry B Clin Cytom. 2019;96(2):116–127. doi: 10.1002/cyto.b.21724.
- Гальцева ИВ, Смирнова СЮ, Паровичникова ЕН. Методические аспекты детекции минимальной остаточной болезни у больных острыми лейкозами. Гематология и трансфузиология. 2022;67(1):108–120. doi: 10.35754/0234-5730-2022-67-1-108-120. [Galtseva IV, Smirnova SY, Parovichnikova EN. [Methodological aspects of the detection of minimal residual disease in patients with acute leukemia]. Russian Journal of Hematology and Transfusiology. 2022;67(1):108–120. Russian. doi: 10.35754/0234-5730-2022-67-1-108-120.]
- Гальцева ИВ, Давыдова ЮО, Паровичникова ЕН, Гаврилина ОА, Троицкая ВВ, Капранов НМ, Никифорова КА, Исинова ГА, Зарубина КИ, Соколов АН, Савченко ВГ. Мониторинг минимальной остаточной болезни и В-клеточных субпопуляций у больных острым В-лимфобластным лейкозом, леченных по протоколу «ОЛЛ-2016». Гематология и трансфузиология. 2021;66(2):192–205. doi: 10.35754/0234-5730-2021-66-2-192-205. [Galtseva IV, Davydova YO, Parovichnikova EN, Gavrilina OA, Troitskaya VV, Kapranov NM, Nikiforova KA, Isinova GA, Zarubina KI, Sokolov AN, Savchenko VG. [Minimal residual disease and b-cell subpopulation monitoring in acute b-lymphoblastic leukaemia patients treated on rall-2016 protocol]. Russian Journal of Hematology and Transfusiology. 2021;66(2):192–205. Russian. doi: 10.35754/0234-5730-2021-66-2-192-205.]
- Fromm JR, Kussick SJ, Wood BL. Identification and purification of classical Hodgkin cells from lymph nodes by flow cytometry and flow cytometric cell sorting. Am J Clin Pathol. 2006;126(5):764–780. doi: 10.1309/7371-XK6F-6P74-74XX.
- Fromm JR, Thomas A, Wood BL. Flow cytometry can diagnose classical hodgkin lymphoma in lymph nodes with high sensitivity and specificity. Am J Clin Pathol. 2009;131(3):322–332. doi: 10.1309/AJCPW3UN9DYLDSPB.
- Fromm JR, Wood BL. A six-color flow cytometry assay for immunophenotyping classical Hodgkin lymphoma in lymph nodes. Am J Clin Pathol. 2014;141(3):388–396. doi: 10.1309/AJCPQ1SVOXBHMMAM.
- Wu D, Wood BL, Fromm JR. Flow cytometry for non-Hodgkin and classical Hodgkin lymphoma. Methods Mol Biol. 2013;971:27–47. doi: 10.1007/978-1-62703-269-8_2.
- Engert A, Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B, Borchmann P, Berger B, Greil R, Willborn KC, Wilhelm M, Debus J, Eble MJ, Sötker M, Ho A, Rank A, Ganser A, Trümper L, Bokemeyer C, Kirchner H, Schubert J, Král Z, Fuchs M, Müller-Hermelink HK, Müller RP, Diehl V. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2010;363(7):640–652. doi: 10.1056/NEJMoa1000067.
- Fromm JR, Thomas A, Wood BL. Characterization and Purification of Neoplastic Cells of Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin



- Lymphoma from Lymph Nodes by Flow Cytometry and Flow Cytometric Cell Sorting. *Am J Pathol.* 2017;187(2):304–317. doi: 10.1016/j.ajpath.2016.10.007.
12. Jiang M, Bennani NN, Feldman AL. Lymphoma classification update: B-cell non-Hodgkin lymphomas. *Expert Rev Hematol.* 2017;10(5):405–415. doi: 10.1080/17474086.2017.1318053.
13. Roshal M, Wood BL, Fromm JR. Flow cytometric detection of the classical Hodgkin lymphoma: clinical and research applications. *Adv Hematol.* 2011;2011:387034. doi: 10.1155/2011/387034.
14. Kelly KM, Spoto R, Hutchinson R, Massey V, McCarten K, Perkins S, Lones M, Villaluna D, Weiner M. BEACOPP chemotherapy is a highly effective regimen in children and adolescents with high-risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group. *Blood.* 2011;117(9):2596–2603. doi: 10.1182/blood-2010-05-285379.
15. Bosler DS, Douglas-Nikitin VK, Harris VN, Smith MD. Detection of T-regulatory cells has a potential role in the diagnosis of classical Hodgkin lymphoma. *Cytometry B Clin Cytom.* 2008;74(4):227–235. doi: 10.1002/cyto.b.20407.
16. Hudnall SD, Betancourt E, Barnhart E, Patel J. Comparative flow immunophenotypic features of the inflammatory infiltrates of Hodgkin lymphoma and lymphoid hyperplasia. *Cytometry B Clin Cytom.* 2008;74(1):1–8. doi: 10.1002/cyto.b.20376.

Identification of Reed-Berezovsky-Sternberg cells in lymphatic nodes in classic Hodgkin's lymphoma by flow cytometry: a clinical case series

F.M. Abbasbeyli¹ • A.A. Fedenko^{1,2} • P.A. Zeynalova¹ • T.Yu. Mushkarina³ • A.A. Melnikova³ • L.Yu. Grivtsova³

Despite their B cell origin, Reed-Berezovsky-Sternberg tumor cells (RBS) in classic Hodgkin's lymphoma (cHL) demonstrate an absolutely unique phenotype. Immunohistochemistry of RBS cells is positive for CD15 antigen in most of cases, CD30, PAX-5; they do not express the T cell antigen CD3, B cell CD19, and in most cases are negative for the B cell antigen CD20, as well as for common leukocyte antigen CD45. Taking into account such unequivocal immunophenotype, RBS cells can be identified by multiparameter flow cytometry. Thus, J.R. Fromm et al. (2006, 2014) have convincingly shown the possibility to identify RBS cells in a puncture and/or biopsy sample of lymphatic nodes in cHL and were of the fair opinion that such rather simple and reproducible technique as flow cytometry could be an additional diagnostic instrument in cHL.

We have tested the technique proposed by J.R. Fromm et al. for the assessment of lymphatic node involvement in cHL and used 8 to 10-parameter flow cytometry for detection RBS cells in cHL in 8 biopsy samples of a lymphatic node, and

confirmed the feasibility to identify RBS cells by high performance flow cytometry. We also performed morphological and immunohistochemical assessment of the biopsy samples of lymphatic nodes from patients with suspected cHL. The study included clinical cases with immunohistochemically confirmed cHL (n=8), and the control samples were from those with other diagnoses than Hodgkin's lymphoma. In all cases of cHL we found RBS cells. In future we plan to analyze larger case samples by flow cytometry.

Key words: Hodgkin's lymphoma, flow cytometry, Reed-Berezovsky-Sternberg cells

For citation: Abbasbeyli FM, Fedenko AA, Zeynalova PA, Mushkarina TYu, Melnikova AA, Grivtsova LYu. Identification of Reed-Berezovsky-Sternberg cells in lymphatic nodes in classic Hodgkin's lymphoma by flow cytometry: a clinical case series. *Almanac of Clinical Medicine.* 2023;51(2):134–142. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-015.

Received 9 June 2023; revised 15 June 2023; accepted 19 June 2023; published online 20 June 2023

Conflict of interests

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

Authors' contributions

F.M. Abbasbeyli, clinical data analysis; A.A. Fedenko, general study management in its clinical part, data correction, text editing; P.A. Zeynalova, general study management, data correction, text editing; T.Yu. Mushkarina, performance of the flow cytometry, text editing; A.A. Melnikova, pre-analytical step of the study, analysis of the flow cytometry results, text editing; L.Yu. Grivtsova, the study design, analysis of the flow cytometry results, general study management. 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 issues related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately considered and resolved.

Firuz M. Abbasbeyli – Physician, Department of Oncohematology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2359-0547>

✉ 1-e Uspenskoe shosse 111, Lapino, Moscow Region, 143081, Russian Federation.
E-mail: abbasbeyli@mail.ru

Alexandr A. Fedenko – MD, PhD, Physician, Department of Oncohematology¹; Head of Department of Drug Treatment of Tumors²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>.
E-mail: fedenko@eesg.ru

Pervin A. Zeynalova – MD, PhD, Head of Department of Oncohematology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>.
E-mail: zeynalova3@mail.ru

Tatyana Yu. Mushkarina – Research Fellow, Department of Clinical Immunology³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1266-1792>.
E-mail: jeweltany@gmail.ru

Anzhelika A. Melnikova – Research Fellow, Department of Clinical Immunology³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7229-2813>.
E-mail: angelik_melnikova@mail.ru

Lyudmila Yu. Grivtsova – Doctor of Biol. Sci., Head of Department of Clinical Immunology³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9103-9688>.
E-mail: grivtsova@mail.ru

¹ Clinical Hospital "Lapino-1" (OOO "Khaven"); 1-e Uspenskoe shosse 111, Lapino, Moscow Region, 143081, Russian Federation

² P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – Branch of the National Medical Research Center of Radiology; 2-y Botkinskiy proezd 3, Moscow, 125284, Russian Federation

³ A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre; ul. Koroleva 4, Obninsk, Kaluzhskaya Region, 249036, Russian Federation

