

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет)

# СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК

SECHENOV  
MEDICAL JOURNAL

Том/Volume 13  
№ 3, 2022

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

## ОБЗОР:

Хроническая сердечная недостаточность  
с сохраненной фракцией выброса:  
оптимальная медикаментозная терапия

## ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ:

Цитокиновый профиль  
зубодесневой жидкости  
при нарушении системы  
иммунологического надзора

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ:

Затяжная желтуха  
после перенесенной  
SARS-CoV-2-инфекции

# СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ  
Sechenovskii vestnik



СЕЧЕНОВСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ  
НАУК О ЖИЗНИ

## Цели и задачи

К основным целям журнала относятся представление актуальных научных достижений российских и зарубежных ученых в области медико-биологических наук, фундаментальной и клинической медицины, увеличение значимости и авторитета российской медицинской науки за счет повышения качества научных публикаций.

Научно-практический медицинский журнал «Сеченовский вестник» публикует статьи по актуальным вопросам медико-биологических наук, клинической медицины. Издание предназначено для профессионалов в области здравоохранения.

## Главный редактор

**П.В. Глыбочко** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, ректор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-5541-2251>, Scopus Author ID: 26435273000

## Заместитель главного редактора

**Д.В. Бутнару** – канд. мед. наук, доц., проректор по научно-исследовательской работе Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0003-2173-0566>, Scopus Author ID: 15758889100

## Редактор выпуска

**А.А. Суфиянов** – д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН, главный врач Федерального центра нейрохирургии (Тюмень, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-7580-0385>, Scopus Author ID: 6603558501

## Научные редакторы

**Е.О. Люсина** – канд. мед. наук, научный редактор Издательского центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-7640-638X>, Scopus Author ID: 57188628665

**М.Ю. Надинская** – канд. мед. наук, доц., руководитель Издательского центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>, Scopus Author ID: 6507949442

## Ответственный секретарь

**С.С. Кардашева** – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>, Scopus Author ID: 57212196771

## Редакционный совет

• **Е. Айкава** – канд. мед. наук, доц. медицинской школы Гарвардского университета (Бостон, США); <https://orcid.org/0000-0001-7835-2135>, Scopus Author ID: 55303859000 • **Г.Б. Белякович** – д-р мед. наук, проф. Нишского университета (Ниш, Сербия); <https://orcid.org/0000-0002-3796-9945>, Scopus Author ID: 34567603700 • **Э. Грандоне** – д-р мед. наук, проф. госпиталя Casa Sollievo della Sofferenza (Сан-Джованни-Ротондо, Италия); <https://orcid.org/0000-0002-8980-9783>, Scopus Author ID: 7006391091 • **С. Петанидис** – канд. мед. наук, науч. сотрудник Университета имени Аристотеля в Салониках (Салоники, Греция); <https://orcid.org/0000-0001-7482-6559>, Scopus Author ID: 55362289600 • **Д. Риццо** – MD, профессор, Университет Рома Тор Вергата, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, Центральная поликлиника Тор Вергата (Рим, Италия); <https://orcid.org/0000-0002-5525-4353>, Scopus Author ID: 7102724281 • **Х.Э. Санер** – д-р мед. наук, проф. Бернского университета (Берн, Швейцария); <https://orcid.org/0000-0002-8025-7433>, Scopus Author ID: 55835032800 • **А.А. Свистунов** – д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, первый проректор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 55578030700 • **А. Спаллоне** – д-р мед. наук, проф., директор отделения клинических нейронаук нейроцентра

Latium NCL (Рим, Италия); <https://orcid.org/0000-0002-7017-1513>, Scopus Author ID: 7005531516 • **В. Яковлевич** – д-р мед. наук, проф., декан факультета медицинских наук Университета г. Крагуевац (Крагуевац, Сербия); <https://orcid.org/0000-0002-0071-8376>, Scopus Author ID: 56425747600

## Редакционная коллегия

• **В.Б. Аникин** – канд. мед. наук, проф. The Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust (Лондон, Великобритания); Scopus Author ID: 7005592092 • **О.Б. Блюсс** – канд. физ.-мат. наук, науч. сотрудник Лондонского университета королевы Марии (Лондон, Великобритания); <https://orcid.org/0000-0002-0194-6389>, Scopus Author ID: 56020531500 • **С.Б. Болевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. патологии человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-1574-477X>, Scopus Author ID: 6603144931 • **А.А. Заикин** – канд. физ.-мат. наук, проф. системной медицины Университетского колледжа Лондона (Лондон, Великобритания); <https://orcid.org/0000-0001-7540-1130>, Scopus Author ID: 7103103296 • **А.В. Зорькина** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. амбулаторно-поликлинической терапии Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева (Саранск, Россия); <https://orcid.org/0000-0003-1122-9532>, Scopus Author ID: 6508247780 • **В.Т. Ивашкин** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>, Scopus Author ID: 57201595785 • **А.М. Казарян** – д-р мед. наук, проф. Университета Осло (Осло, Норвегия); <https://orcid.org/0000-0001-9960-0820>, Scopus Author ID: 7003922201 • **А.Д. Макацария** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. акушерства и гинекологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>, Scopus Author ID: 6602363216 • **Д. Макфарланд** – доц., Автономный Мадридский университет (Мадрид, Испания); <https://orcid.org/0000-0003-3994-4570>, Scopus Author ID: 57203783686 • **Л. Матронади** – руководитель отделения нейрохирургии, больница Сан-Филиппо Нери (Рим, Италия); <https://orcid.org/0000-0003-0105-5786>, Scopus Author ID: 56228961100 • **Д.Б. Мунблит** – канд. мед. наук, проф. Imperial College London (Лондон, Великобритания); <https://orcid.org/0000-0001-9652-6856>, Scopus Author ID: 55233686800 • **Д.А. Напалков** – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-6241-2711>, Scopus Author ID: 7801384884 • **Ч.С. Павлов** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии, руководитель Центра доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-5031-9798>, Scopus Author ID: 57196355076 • **С.В. Пирожков** – д-р мед. наук, проф. каф. патофизиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-7116-3398>, Scopus Author ID: 7004383734 • **И.В. Решетов** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>, Scopus Author ID: 6701353127 • **М.И. Секачева** – д-р мед. наук, проф., директор Института персонализированной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0003-0015-7094>, Scopus Author ID: 24342526600 • **А.Н. Стрижаков** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-7718-7465>, Scopus Author ID: 7005104683 • **А.А. Суфиянов** – д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН, главный врач Федерального центра нейрохирургии (Тюмень, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-7580-0385>, Scopus Author ID: 6603558501 • **Г.Т. Сухих** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, директор НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0003-0214-1213>, Scopus Author ID: 7005776727 • **А.С. Шершвер** – д-р мед. наук, проф. Свердловского областного онкологического диспансера (Екатеринбург, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-8515-6017>, Scopus Author ID: 7006207122

История издания журнала: издается с 2010 г.

Периодичность: выходит 4 раза в год.

Префикс DOI: 10.47093

Свидетельство о регистрации средства массовой информации: ПИ № ФС77-78884 от 28 августа 2020 года выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Условия распространения материалов: контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.

Учредитель, издатель, редакция: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Телефон редакции: +7 (905) 517-27-99

Сайт: <https://www.sechenovmedj.com/jour>

E-mail: [vestnik@sechenov.ru](mailto:vestnik@sechenov.ru)

Выход в свет: 28.10.2022

Копирайт: © Сеченовский вестник, 2022

Индексирование: журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК, и библиографическую базу данных РИНЦ.

Журнал представлен в Федеральной электронной медицинской библиотеке: <http://www.femb.ru>

Подписной индекс: в каталоге агентства «Пресса России» – 29124

Цена: свободная

Заведующая редакцией: А.В. Седова

Редакторы-корректоры: И.С. Пигулевская, Л.А. Зелксон

Верстка: О.А. Юнина

Отпечатано: ООО «Издательство "Триада"»

Адрес: пр-т Чайковского, 9, оф. 514, г. Тверь, 170034, Россия

Формат 60×90%.

Печать офсетная. Тираж 1000 экз.



# SECHENOV MEDICAL JOURNAL

SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL JOURNAL

SECHENOV  
UNIVERSITY  
LIFE SCIENCES

## Focus and Scope

The Sechenov Medical Journal is committed to presenting important scientific achievements in the field of biomedical sciences, fundamental and clinical medicine, increasing the authority of the Russian medical science by improving the quality of scientific publications.

The academic and clinical Sechenov Medical Journal publishes articles related to the issues of medical and biological sciences, clinical medicine. The information contained in Sechenov Medical Journal is intended for healthcare professionals only.

## Editor-in-Chief

**Peter V. Glybochko** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Rector of Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-5541-2251>, Scopus Author ID: 26435273000

## Deputy Editor-in-Chief

**Denis V. Butnaru** – MD, PhD, Associate Professor, Vice-rector (Research) of Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0003-2173-0566>, Scopus Author ID: 15758889100

## Editor of issue

**Albert A. Sufianov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Corresponding Member of RAS, Head of Federal Center of Neurosurgery (Tyumen, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-7580-0385>, Scopus Author ID: 6603558501

## Scientific Editors

**Ekaterina O. Liusina** – MD, PhD, Scientific Editor of Publishing Center, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-7640-638X>, Scopus Author ID: 57188628665

**Maria Yu. Nadinskaia** – MD, PhD, Associate Professor, Head of Publishing Center, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>, Scopus Author ID: 6507949442

## Executive Secretary

**Svetlana S. Kardasheva** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>, Scopus Author ID: 57212196771

## Editorial Council

• **Elena Aikawa** – MD, PhD, Associate Professor of Medicine Harvard Medical School (Boston, USA); <https://orcid.org/0000-0001-7835-2135>, Scopus Author ID: 55303859000 • **Goran B. Bjelaković** – MD, DMSc, Professor, University of Nis (Nis, Serbia); <https://orcid.org/0000-0002-3796-9945>, Scopus Author ID: 34567603700 • **Elvira Grandone** – MD, PhD, Professor, Hospital Casa Sollievo della Sofferenza (San Giovanni Rotondo, Italy); <https://orcid.org/0000-0002-8980-9783>, Scopus Author ID: 7006391091 • **Savvas Petanidis** – PhD, Research Assistant, Aristotle University of Thessaloniki (Thessaloniki, Greece); <https://orcid.org/0000-0001-7482-6559>, Scopus Author ID: 55362289600 • **Giuseppe Rizzo** – MD, Professor and Chairman, University of Rome Tor Vergata, Department of Obstetrics and Gynecology, Fondazione Policlinico Tor Vergata (Rome, Italy); <https://orcid.org/0000-0002-5525-4353>, Scopus Author ID: 7102724281 • **Hugo E. Saner** – MD, DMSc, Professor, University of Bern (Bern, Switzerland); <https://orcid.org/0000-0002-8025-7433>, Scopus Author ID: 55835032800 • **Andrey A. Svistunov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Corresponding Member of RAS, First Vice-rector, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 55578030700 • **Aldo Spallone** – MD, PhD, Professor of Neurosurgery, Department Director, Neurological Centre of Latium NCL (Rome, Italy); <https://orcid.org/0000-0002-7017-1513>, Scopus Author ID: 7005531516 • **Vladimir Jakovljevic** – MD, PhD, DMSc, Professor, Dean of the Faculty of

Medical Sciences University of Kragujevac (Serbia); <https://orcid.org/0000-0002-0071-8376>, Scopus Author ID: 56425747600

## Editorial Board

• **Vladimir B. Anikin** – MD, PhD, Professor of Thoracic Surgery and Consultant Thoracic Surgeon, The Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust, Harefield Hospital (London, UK); Scopus Author ID: 7005592092 • **Oleg B. Blyuss** – PhD, Research Associate, Queen Mary University of London (London, UK); <https://orcid.org/0000-0002-0194-6389>, Scopus Author ID: 56020531500 • **Sergey B. Bolevich** – MD, PhD, DMSc, Professor, Head of Pathology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-1574-477X>, Scopus Author ID: 6603144931 • **Alexey A. Zaikin** – PhD, Professor of Systems Medicine and Applied Mathematics, University College London (London, UK); <https://orcid.org/0000-0001-7540-1130>, Scopus Author ID: 7103103296 • **Angelina V. Zorkina** – MD, PhD, DMSc, Professor, Head of Department of Outpatient Polyclinic Therapy, National Research Mordovia State University (Saransk, Russia); <https://orcid.org/0000-0003-1122-9532>, Scopus Author ID: 6508247780 • **Vladimir T. Ivashkin** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Department of Internal Medicine Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>, Scopus Author ID: 57201595785 • **Airazat M. Kazaryan** – MD, PhD, Professor of Surgery, Oslo University Hospital (Oslo, Norway); <https://orcid.org/0000-0001-9960-0820>, Scopus Author ID: 7003922201 • **Alexander D. Makatsariya** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Obstetrics and Gynaecology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>, Scopus Author ID: 6602363216 • **J. McFarland** – Associate Professor, Autonomous University of Madrid (Madrid, Spain); <https://orcid.org/0000-0003-3994-4570>, Scopus Author ID: 57203783686 • **L. Mastronardi** – Head of the Division of Neurosurgery, San Filippo Neri Hospital (Rome, Italy); <https://orcid.org/0000-0003-0105-5786>, Scopus Author ID: 56228961100 • **Daniel B. Munblit** – MD, MSc, PhD, Honorary Senior Lecturer, Imperial College London (London, UK); <https://orcid.org/0000-0001-9652-6856>, Scopus Author ID: 55233686800 • **Dmitrii A. Napalkov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Faculty Therapy Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-6241-2711>, Scopus Author ID: 7801384884 • **Chavdar S. Pavlov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Head of Therapy Department, Head of Center for Evidence-Based Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-5031-9798>, Scopus Author ID: 57196355076 • **Sergey V. Pirozhkov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Pathophysiology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-7116-3398>, Scopus Author ID: 7004383734 • **Igor V. Reshetov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>, Scopus Author ID: 6701353127 • **Marina I. Sekacheva** – MD, PhD, DMSc, Professor, Director of the Institute of Personalized Medicine of Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0003-0015-7094>, Scopus Author ID: 24342526600 • **Alexander N. Strizhakov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-7718-7465>, Scopus Author ID: 7005104683 • **Albert A. Sufianov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Corresponding member of RAS, Head of Federal Center of Neurosurgery (Tyumen, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-7580-0385>, Scopus Author ID: 6603558501 • **Gennadiy T. Sukhikh** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Director of Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0003-0214-1213>, Scopus Author ID: 7005776727 • **Alexander S. Shershever** – MD, PhD, DMSc, Professor, Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary (Yekaterinburg, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-8515-6017>, Scopus Author ID: 7006207122

**Founded:** the journal has been published since 2010.

**Frequency:** quarterly

**DOI Prefix:** 10.47093

**Mass Media Registration Certificate:** PI No FS77-78884 as of 28 August 2020 issued by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor).

**Distribution:** content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License

**Founder, Publisher, Editorial Office:** Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

**Address:** 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991

**Editorial office phone number:** +7 (905) 517-27-99

**Website:** <https://www.sechenovmedj.com/jour>

**E-mail:** [vestnik@sechenov.ru](mailto:vestnik@sechenov.ru)

**Published:** 28.10.2022

**Copyright:** © Sechenov Medical Journal, 2022

**Indexation:** the Journal is included in the index of periodical publications recommended by the State Commission for Academic Degrees and Titles, and in the Russian Science Citation Index database

The Journal is available in the Federal Electronic Medical Library: <http://www.femb.ru>

**Subscription index** in the Russian Press Agency catalog – 29124.

**Price:** flexible

**Managing Editor:** Alla V. Sedova

**Editors-proofreaders:** Irina S. Pigulevskaya, Lev A. Zelexon

**Page layout:** Olga A. Yunina

**Printed by:** Publishing House Triada, Ltd

**Address:** 9, office 514, Tchaikovsky ave., Tver, 170034, Russia

**Format:** 60×90%. Off set print. Print run 1000 copies.

# СОДЕРЖАНИЕ

## ЦЕЛЕВАЯ СТАТЬЯ

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ  
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ С СОХРАНЕННОЙ  
ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА: ОПТИМАЛЬНАЯ  
МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ.  
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

*А.А. Кузьменко, А.А. Соколова, Д.А. Напалков*

## COVID-19

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ  
ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ  
СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19:  
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

*Т.В. Канаева, Н.А. Кароли*

## НЕЙРОХИРУРГИЯ

ПРЕДИКТОРЫ ИСХОДОВ  
ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ  
С ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ВИСОЧНОЙ  
ЭПИЛЕПСИЕЙ

*И.С. Шелягин, П.О. Акимова, С.Ж. Стефанов,  
Р.А. Суфианов*

## ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ЗУБОДЕСНЕВОЙ  
ЖИДКОСТИ У ДЕТЕЙ С НАРУШЕНИЕМ  
СИСТЕМЫ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА

*Ю.А. Козлитина, О.И. Адмакин, Н.С. Морозова,  
Н.Б. Захарова, О.Л. Морозова*

## МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

ЗАТЯЖНАЯ ЖЕЛТУХА  
ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ SARS-COV-2-  
ИНФЕКЦИИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*Н.Г. Вачешвили, М.С. Жаркова, Т.П. Некрасова,  
И.Н. Тихонов, Н.И. Трофимовская, В.Т. Ивашкин*

# CONTENT

## TARGET ARTICLE

- 4 CHRONIC HEART FAILURE WITH PRESERVED  
EJECTION FRACTION: OPTIMAL THERAPY.  
LITERATURE REVIEW

*Anastasia A. Kuzmenko, Anastasia A. Sokolova,  
Dmitry A. Napalkov*

## COVID-19

- 14 PROGNOSTIC BIOMARKERS FOR  
CARDIOVASCULAR INJURY IN PATIENTS  
WITH COVID-19: A REVIEW

*Tatyana V. Kanaeva, Nina A. Karoli*

## 24 NEUROSURGERY

PREDICTORS OF SURGICAL OUTCOMES  
IN PATIENTS WITH DRUG-RESISTANT  
TEMPORAL LOBE EPILEPSY

*Ivan S. Shelyagin, Polina O. Akimova,  
Stefan Zh. Stefanov, Rinat A. Sufianov*

## PATHOPHYSIOLOGY

- 34 CYTOKINE PROFILE OF GINGIVAL CREVICULAR  
FLUID IN CHILDREN WITH IMPAIRED  
IMMUNOLOGICAL SURVEILLANCE SYSTEM

*Iuliia A. Kozlitina, Oleg I. Admakin, Natalia S. Morozova,  
Natalia B. Zakharova, Olga L. Morozova*

## INTERDISCIPLINARY PROBLEMS

- 45 PROLONGED JAUNDICE AFTER PREVIOUS  
SARS-COV-2 INFECTION: A CLINICAL CASE  
REPORT

*Nino G. Vacheishvili, Maria S. Zharkova,  
Tatyana P. Nekrasova, Igor N. Tikhonov,  
Natalia I. Trofimovskaya, Vladimir T. Ivashkin*

## Обзор / Review

УДК 616.12-008.46-085.2(048)

<https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.3.4-13>

## Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: оптимальная медикаментозная терапия. Обзор литературы

**А.А. Кузьменко<sup>✉</sup>, А.А. Соколова, Д.А. Напалков**

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет  
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)  
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

**Аннотация**

В данном обзоре литературы обсуждаются подходы к лечению пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса (50% и более) – ХСНсФВ. Влияние различных групп препаратов на прогноз и качество жизни пациентов данной когорты оценивалось исходя из результатов рандомизированных исследований, систематических обзоров и метаанализов, клинических рекомендаций последних лет. На сегодня только ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа однозначно улучшают качество жизни и прогноз пациентов с ХСНсФВ. Ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор и антагонисты минералокортикоидных рецепторов эффективны в отношении прогноза и качества жизни только у пациентов с ХСНсФВ в сочетании с резистентной артериальной гипертензией. У ряда пациентов может быть рассмотрено назначение комбинации бисопролола и ивабрадина при синусовом ритме, частоте сердечных сокращений > 70 уд/мин и сопутствующей ишемической болезни сердца. Диуретики рекомендованы больным ХСНсФВ при появлении признаков застоя и наличии признаков декомпенсации. Остальные группы препаратов достоверно не влияют на качество жизни и прогноз пациентов с ХСНсФВ и могут назначаться таким пациентам только в составе плановой терапии для лечения других сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний.

**Ключевые слова:** ХСН; ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2); диуретики; ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор (АРНИ); антагонисты минералокортикоидных рецепторов; блокатор If-каналов синусового узла; бета-блокаторы

**Рубрики MeSH:**

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ – ДИАГНОСТИКА

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ – ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ – ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

**Для цитирования:** Кузьменко А.А., Соколова А.А., Напалков Д.А. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: оптимальная медикаментозная терапия. Обзор литературы. Сеченовский вестник. 2022; 13(3): 4–13. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.3.4-13>

**КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:**

**Кузьменко Анастасия Андреевна**, студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Адрес:** ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

**Тел.:** +7 (916) 062-40-15

**E-mail:** [anasta.kuz.2015@mail.ru](mailto:anasta.kuz.2015@mail.ru)

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы)

**Поступила:** 19.08.2022

**Принята:** 26.09.2022

**Дата публикации:** 28.10.2022

## Chronic heart failure with preserved ejection fraction: optimal therapy. Literature review

Anastasia A. Kuzmenko✉, Anastasia A. Sokolova, Dmitry A. Napalkov  
Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)  
8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

### Abstract

The literature review discusses approaches to the treatment of patients with chronic heart failure and preserved ejection fraction (EF>50) – HFpEF. The impact of various groups of drugs on the prognosis and quality of life of patients in this cohort was assessed based on the results of randomized trials, systematic reviews and meta-analyses, clinical recommendations of recent years. To date, only sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors unequivocally improve the quality of life and prognosis of patients with HFpEF. Angiotensin receptor – neprilysin inhibitors and mineralocorticoid receptor antagonists are effective in terms of prognosis and quality of life only in patients with HFpEF in combination with resistant hypertension. In patients with sinus rhythm, heart rate > 70 beats/min and concomitant coronary artery disease, a combination of bisoprolol and ivabradine may be considered. Diuretics are recommended for patients with HFpEF when there are signs of congestion and signs of decompensation. Other groups of drugs do not significantly affect the quality of life and prognosis of patients with HFpEF and can be prescribed to such patients only as part of planned therapy for the treatment of other concomitant cardiovascular diseases.

**Keywords:** CHF; type 2 sodium-glucose cotransporter inhibitors (SGLT2); diuretics; angiotensin receptors and neprilysin inhibitor (ARNI); mineralocorticoid receptor antagonists; sinus node If channel inhibitor; beta-blockers

### MeSH terms:

HEART FAILURE – DIAGNOSIS

HEART FAILURE – DRUG THERAPY

HEART FAILURE – PHYSIOPATHOLOGY

**For citation:** Kuzmenko A.A., Sokolova A.A., Napalkov D.A. Chronic heart failure with preserved ejection fraction: optimal therapy. Literature review. Sechenov Medical Journal. 2022; 13(3): 4–13. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.3.4-13>

### CONTACT INFORMATION:

Anastasia A. Kuzmenko, Student, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Tel.: +7 (916) 062-40-15

E-mail: anasta.kuz.2015@mail.ru

**Conflict of interests.** The authors declare that there is no conflict of interests.

**Financial support:** The study was not sponsored (own resources)

**Received:** 19.08.2022

**Accepted:** 26.09.2022

**Date of publication:** 28.10.2022

### Список сокращений:

ESC – European society of cardiology, Европейское общество кардиологов, или Европейское кардиологическое общество

HR – hazard ratio, отношение риска

MD – mean difference, разница средних

NT-proBNP – N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide, N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического гормона, мозговой натрийуретический пептид

НУНА – New York Heart Association, Нью-Йоркская ассо-

циация сердца

RR – risk ratio, относительный риск

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов

АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор

ДИ – доверительный интервал

иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента  
 ИБС – ишемическая болезнь сердца  
 ИМ – инфаркт миокарда  
 иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа  
 ЛЖ – левый желудочек  
 РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

СД2 – сахарный диабет 2-го типа  
 ФВ – фракция выброса  
 ФК – функциональный класс  
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
 ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса  
 ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса  
 ЧСС – частота сердечных сокращений

| КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ   | HIGHLIGHTS   |
|--|--|
| Эмпагlifлозин – единственный ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, который эффективен в отношении не только качества жизни, но и прогноза пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВ).   | Empagliflozin is the only sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor that is effective not only in terms of quality of life, but also in the prognosis of patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF).  |
| Диуретики рекомендованы пациентам с ХСНсФВ при проявлении признаков застоя и наличии признаков декомпенсации.  | Diuretics are recommended for patients with HFpEF in the presence of congestion and signs of decompensation.   |
| Комбинация бета-блокатора и блокатора If-каналов синусового узла может быть назначена пациентам с ХСНсФВ при синусовом ритме, частоте сердечных сокращений > 70 уд/мин и сопутствующей ишемической болезни сердца.   | A combination of a beta-blocker and a sinus node If channel inhibitor can be prescribed to patients with HFpEF in sinus rhythm, heart rate > 70 bpm and concomitant coronary artery disease.   |
| Ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор и антагонисты минералокортикоидных рецепторов доказали свою эффективность у больных с ХСНсФВ только в сочетании с резистентной артериальной гипертензией.   | Angiotensin receptor – neprilysin inhibitor and mineralocorticoid receptor antagonists are proved to be effective only in patients with HFpEF in combination with resistant hypertension.  |
| Бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, сартаны, блокаторы кальциевых каналов, нитраты, сердечные гликозиды не улучшают качество жизни и прогноз пациентов с ХСНсФВ и могут назначаться только в составе стандартной терапии для лечения других сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. | Beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, sartans, calcium channel blockers, nitrates, cardiac glycosides do not significantly affect the quality of life and prognosis of patients with HFpEF and can only be prescribed as part of standard therapy for the treatment of other concomitant cardiovascular diseases. |

В последние годы возникла необходимость поиска новых подходов к лечению хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной фракцией выброса (ФВ), далее – ХСНсФВ, в связи ее высокой распространенностью и отсутствием достаточной доказательной базы для лечения таких пациентов. Обзор трех эпидемиологических российских исследований (ЭПОХА-ХСН, ЭПОХА-госпиталь-ХСН и ЭПОХА-декомпенсация-ХСН) показал, что у 38,3% пациентов с диагнозом ХСН ФВ левого желудочка (ЛЖ) сохранена и составляет 55% и более [1].

Кардиологам и терапевтам в своей практике приходится сталкиваться с необходимостью выбора терапии, которая способна улучшить не только качество жизни, но и прогноз пациентов с ХСН. Если для пациентов с ХСН с низкой ФВ, далее – ХСНнФВ, существует четкий алгоритм лечения, следование которому сопровождается улучшением прогноза заболевания, то о рациональной фармако-

терапии у пациентов с ХСНсФВ известно гораздо меньше<sup>1</sup>.

Целью данного обзора является анализ опубликованных исследований различных групп лекарственных препаратов и их влияние на прогноз и качество жизни у пациентов с ХСНсФВ. В связи с тем что определение ХСНсФВ появилось в рекомендациях Европейского кардиологического общества (European society of cardiology, ESC) только в 2016 г., отбор исследований проводился на основании прежнего определения (диастолическая ХСН и при наличии диагноза ХСН с фракцией выброса ЛЖ 50% и более). Кроме того, в современной классификации существуют также термины «ХСН с умеренно сниженной (промежуточной) фракцией выброса» и «ХСН с улучшившейся фракцией выброса», которые не использовались в поиске информации. Поиск источников (рандомизированные клинические исследования, метаанализы, систематические обзоры)

<sup>1</sup> Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации. Одобрены Научно-практическим советом Минздрава РФ. 2020 г. [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/156\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/156_1) (дата обращения: 25.08.2022).



проводился в поисковой системе PubMed за 2012–2022 гг. по ключевым словам на английском языке: «хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса», «диастолическая сердечная недостаточность» и «лечение».

Также использовались отечественные и зарубежные рекомендации для поиска информации по классам препаратов, которые рассматриваются в качестве желательных или возможных при лечении пациентов с ХСНсФВ.

На рисунке представлены основные группы препаратов, которые в настоящее время перечислены в различных рекомендациях для лечения ХСНсФВ, обсуждаемые в настоящем обзоре.

### Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) – класс противодиабетических препаратов, который в настоящее время назначается пациентам, имеющим сахарный диабет 2-го типа (СД2), ХСНсФВ и хроническую болезнь почек.

В 2021 г. S.D. Anker и соавт. [2] были опубликованы результаты исследования EMPEROR-Preserved. Это международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (РКИ), цель которого заключалась в оценке влияния одного из представителей класса иНГЛТ-2 эмпаглифлозина на прогноз и качество жизни пациентов с ХСНсФВ. В исследование были включены 5988 пациентов с ХСНсФВ и ФВ > 40% независимо от наличия СД2. Результаты показали, что применение эмпаглифлозина с медианой длительности приема

26,2 мес. снижало риск смерти от коронарных событий: отношение риска (hazard ratio, HR) составило 0,79; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,69–0,90;  $p < 0,001$ , и общее число госпитализаций в связи с ухудшением течения ХСН: HR 0,73; 95% ДИ 0,61–0,88;  $p < 0,001$  [2].

М.Е. Nassif и соавт. [3] в другом многоцентровом РКИ, получившем название PRESERVED-HF, изучили еще один препарат этого класса – дапаглифлозин у 324 пациентов с ХСНсФВ, длительность наблюдения составила 12 нед. По результатам опросника кардиомиопатии Канзас-сити (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score, KCCQ-CS) лечение дапаглифлозином улучшало качество жизни по сравнению с плацебо на 5,8 пункта, 95% ДИ 2,3–9,2;  $p = 0,001$ , и увеличивало толерантность к физической нагрузке при проведении теста с 6-минутной ходьбой на 20,1 м; 95% ДИ 5,6–34,7;  $p = 0,007$  [3].

Самый крупный метаанализ, опубликованный в 2022 г. А.К. Pandey и соавт., целью которого была оценка эффективности иНГЛТ-2 у пациентов с ХСН, имеющих сниженную и сохраненную ФВ ЛЖ, продемонстрировал статистически значимое снижение смертности и частоты госпитализаций у пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ > 40% (6482 пациента) независимо от наличия СД2: HR 0,78; 95% ДИ 0,68–0,89;  $p = 0,0001$  [4].

Таким образом, назначение иНГЛТ-2 может быть рекомендовано всем пациентам с ХСНсФВ в связи с их положительным влиянием на прогноз и качество жизни. Согласно рекомендациям по ХСН 2022 г. ACC/AHA/HFSA (American Heart Association /



**РИС.** Медикаментозная терапия для пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса

**FIG.** Pharmacological therapy for patients with chronic heart failure and preserved ejection fraction



American College of Cardiology / Heart Failure Society of America, Американская ассоциация сердца / Американская коллегия кардиологов / Американская ассоциация по изучению сердечной недостаточности), назначение ингибиторов SGLT2 у пациентов с ХСНсФВ имеет уровень доказательности IIa [5]. Европейские эксперты признали эмпаглифлозин препаратом выбора, так как это единственный препарат, который оказывает влияние на прогноз больных ХСН вне зависимости от уровня ФВ [6]

### **Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента**

В метаанализе 2012 г. [7], который включал 2554 пациента с ХСНсФВ, показано, что применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) сопровождается статистически значимым снижением общей смертности: отношение шансов (ОШ) 0,52; 95% ДИ 0,41–0,64;  $p < 0,01$ . В подгруппе пациентов старше 75 лет и при продолжительности приема препаратов более 21 месяца также отмечено снижение числа госпитализаций по поводу ухудшения ХСН. При этом в общей популяции пациентов данный класс препаратов не оказывал влияния на смертность в результате ухудшения течения ХСН, на число госпитализаций по поводу ХСН и повторных госпитализаций по любой из причин [7].

В 2021 г. были опубликованы результаты Кокрейновского систематического обзора N. Martin и соавт. [8], которые показали, что иАПФ не оказывают влияния на сердечно-сосудистую смертность (2 исследования; 945 участников; относительный риск (risk ratio, RR) 0,93; 95% ДИ 0,61–1,42;  $p = 0,75$ ) и общую смертность (5 исследований; 1187 участников; RR 1,04; 95% ДИ 0,75–1,45;  $p = 0,81$ ), также не было выявлено снижения частоты госпитализаций по поводу ХСН (3 исследования; 1019 участников; RR 0,86; 95% ДИ 0,64–1,15;  $p = 0,30$ ) и влияния на качество жизни согласно Миннесотскому опроснику (2 исследования; 154 участника), разница средних (mean difference, MD) составила -0,09, 95% ДИ от -3,66 до 3,48;  $p = 0,96$  [8].

Таким образом, в настоящее время данные по влиянию иАПФ на прогноз у пациентов с ХСНсФВ противоречивы. Тем не менее данный класс препаратов может назначаться с целью лечения ряда сердечно-сосудистых заболеваний: артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической болезни почек. Согласно рекомендациям по ХСН 2022 г. АСС/АНА/HFSA, иАПФ имеют уровень доказательности IIa в лечении ХСНсФВ [9].

### **Ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор**

Ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор (АРНИ) – класс препаратов, содержащий в себе комбинацию валсартана и сакубитрила,

которая назначается больным ХСН со сниженной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ с целью уменьшения риска сердечно-сосудистой смертности.

В 2020 г. были представлены результаты международного РКИ PARALLAX. Для исследования были отобраны 2572 пациента (средний возраст – 73 года) с клиническими признаками ХСН II–IV функционального класса (ФК) по NYHA (New York Heart Association, Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация), ФВ ЛЖ  $> 40\%$  (то есть включались пациенты с умеренно сниженной и сохраненной ФВ по классификации ESC 2021) и органическим поражением сердца. Через 12 нед. терапии в группе валсартана/сакубитрила наблюдалось статистически значимое снижение уровня NT-proBNP (N-terminal pro B-type natriuretic peptide, N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида) по сравнению с группами сравнения (RR 0,84; 95% ДИ 0,80–0,88;  $p < 0,001$ ). В то же время существенного преимущества по результатам теста с 6-минутной ходьбой, проведенного через 24 нед. терапии, по сравнению с исходными значениями выявлено не было: скорректированная MD составила -2,5 м; 95% ДИ от -8,5 до 3,5;  $p = 0,42$  [10].

Пациенты с ХСНсФВ часто имеют АГ, трудно поддающуюся контролю. Вторичный анализ данных исследования PARAGON-HF [11] доказал эффективность АРНИ у пациентов с ХСНсФВ только в сочетании с резистентной к терапии АГ: систолическое артериальное давление (АД)  $\geq 140$  мм рт. ст. или  $\geq 135$  мм рт. ст. при наличии СД2, несмотря на терапию валсартаном, блокаторами кальциевых каналов и диуретиком. Подгруппа этих пациентов включала 731 участника, что составило 15,2% от общего числа отобранной когорты по уровню систолического АД в конце вводного периода лечения валсартаном. В данной подгруппе при назначении комбинированного препарата валсартан/сакубитрил целевых цифр АД достигала большая часть пациентов по сравнению с монотерапией валсартаном: 47,9% против 34,3%; скорректированное OR 1,78; 95% ДИ 1,30–2,43;  $p < 0,05$ .

В уже упоминавшийся выше Кокрейновский систематический обзор N. Martin и соавт. [8] вошли 3 РКИ, изучающих влияние АРНИ на качество жизни и прогноз 7702 пациентов с ХСНсФВ. Результаты показали, что данный класс препаратов не оказывает влияния на общую смертность (RR 0,97; 95% ДИ 0,84–1,11;  $p = 0,61$ ), однако общее число госпитализаций было статистически значимо меньше в группе валсартана/сакубитрила по сравнению со стандартной терапией (RR 0,87; 95% ДИ 0,76–0,99;  $p = 0,03$ ).

Таким образом, применение АРНИ может быть рекомендовано пациентам с ХСНсФВ только при наличии сопутствующей АГ, резистентной к базисной антигипертензивной терапии. В настоящее время нет данных о том, что данный класс препаратов

улучшает прогноз и качество жизни у пациентов с ХСНсФВ.

### Селективный блокатор If-каналов синусового узла

Препараты из группы селективных блокаторов If-каналов синусового узла избирательно воздействуют на синусовый узел, оказывая дозозависимый отрицательный хронотропный эффект.

В 2017 г. М. Komajda и соавт. [12] опубликовали результаты РКИ EDIFY, в котором оценивалось влияние снижения ЧСС на фоне приема ивабрадина на исходы у пациентов с ХСНсФВ. В исследовании приняли участие 179 пациентов с ХСН II–III ФК по NYHA, синусовым ритмом, частотой сердечных сокращений (ЧСС)  $\geq 70$  уд. в мин, ФВ  $\geq 45\%$  (то есть включались пациенты с умеренно сниженной и сохраненной ФВ по современной классификации) и NT-proBNP  $\geq 220$  пг/мл. После 8 мес. лечения ивабрадином ЧСС снижалась в среднем на 13 уд. в мин., однако не наблюдалось уменьшения выраженности диастолической дисфункции ЛЖ, оцененной по отношению E/e', уровня NT-proBNP, а также повышения толерантности к физическим нагрузкам, по сравнению с плацебо. Этот факт позволил авторам исследования сделать вывод о неэффективности блокаторов If-каналов синусового узла у данной группы пациентов [12].

В 2020 г. Г.В. Бабушкиной и Г.И. Шайхлисламовой [13] были представлены результаты российского проспективного исследования, в котором 160 пациентов с ХСНсФВ и стабильной ИБС III ФК, с синусовым ритмом и ЧСС  $> 70$  уд/мин рандомизировали в три группы: в группе А назначался бисопролол; в группе В – бисопролол и ивабрадин; в группе С – ивабрадин. Все пациенты также получали базисную терапию. Через 12 нед. лечения целевой уровень ЧСС и улучшение качества жизни по Миннесотскому опроснику были достигнуты во всех группах; статистически значимое увеличение расстояния в тесте с 6-минутной ходьбой отмечено только в группах В и С; уменьшение признаков ишемии по результатам холтеровского мониторирования – только в группе В. За год наблюдения частота повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН была существенно ниже в группе В – 14,3% по сравнению с группами А (26,4%) и С (23,5%); в группе В также не было зарегистрировано новых случаев инфаркта миокарда (ИМ), в то время как в группах А и С частота его развития составила 5,7 и 3,9% соответственно [13].

ESC в 2021 г. рекомендовало назначать блокаторы If-каналов синусового узла только для улучшения ФК стенокардии у больных ХСНсФВ. Считается, что данный класс препаратов не оказывает положительно-го эффекта на прогноз и качество жизни пациентов с ХСНсФВ в отсутствие сопутствующей ИБС [9].

### Антагонисты минералокортикоидных рецепторов

На сегодня антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) входят в состав базисной терапии ХСНсФВ. В лечении пациентов с ХСНсФВ данный класс препаратов не имеет убедительной доказательной базы.

Т. Tsujimoto и Н. Kajio [14] провели вторичный анализ данных РКИ TOPCAT для оценки влияния спиронолактона на риски развития сердечно-сосудистых событий в подгруппе пациентов с ХСНсФВ и сопутствующей АГ, резистентной к терапии (систолическое АД  $\geq 130$  мм рт. ст. и/или диастолическое АД  $\geq 80$  мм рт. ст., несмотря на прием антигипертензивных препаратов). Выявлена статистически значимая связь между назначением спиронолактона и снижением АД. Результаты исследования продемонстрировали, что применение спиронолактона уменьшает риск: смерти вследствие сердечно-сосудистых осложнений, остановки сердца, госпитализации по поводу ХСН: HR 0,70; 95% ДИ 0,53–0,91;  $p = 0,009$  [14].

В вышеприведенном Кокрейновском систематическом обзоре N. Martin и соавт. [8] также оценивалось влияние АМКР на качество жизни и прогноз у пациентов с ХСНсФВ. Результаты показали, что данный класс препаратов не влиял на сердечно-сосудистую смертность (3 исследования; 4070 участников) RR 0,90; 95% ДИ 0,74–1,11;  $p = 0,33$ ; общую смертность (5 исследований; 4207 участников) RR 0,91; 95% ДИ 0,78–1,06;  $p = 0,24$ , а также на качество жизни по Миннесотскому опроснику (3 исследования; 511 участников) MD 0,84; 95% ДИ 2,30–3,98;  $p = 0,60$ . Однако прием АМКР сопровождался статистически значимым снижением риска госпитализаций по поводу ХСН при наблюдении в течение 12 мес. и более (3 исследования; 3714 участников) RR 0,82; 95% ДИ 0,69–0,98;  $p = 0,03$  [8].

Согласно рекомендациям по ХСН ACC/AHA/HFSA 2022 г. назначение АМКР пациентам с синусовым ритмом и ХСНсФВ имеет уровень доказательности IIb [5].

На сегодня АМКР не продемонстрировали однозначной эффективности в лечении больных ХСНсФВ, однако они могут применяться для лечения пациентов с ХСНсФВ при наличии резистентной к терапии АГ.

### Антагонисты рецепторов к ангиотензину II (сартаны)

Сартаны включены в рекомендации по лечению многих сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ХСНсФВ. В 2018 г. L.H. Lund и соавт. [15] опубликовали вторичный анализ РКИ CHARM, в котором оценена эффективность кандесартана у пациентов с ХСН и различной ФВ. В группу пациентов с ФВ  $\geq 50\%$  вошли 1953 пациента. Результаты показали,

что кандесартан не оказывал влияния на сердечно-сосудистую смертность: HR 0,95; 95% ДИ 0,79–1,14;  $p = 0,57$ , и число повторных госпитализаций по поводу ухудшения ХСН: RR 0,78; 95% ДИ 0,59–1,03;  $p = 0,08$  [15].

В Кокрейновском систематическом обзоре N. Martin и соавт. [8] 2021 г. были проанализированы пациенты с ХСНсФВ, получавшие терапию сартанами. Результаты показали, что данный класс препаратов не влиял на сердечно-сосудистую смертность (3 исследования; 7254 участника; RR 1,02; 95% ДИ 0,90–1,14;  $p = 0,79$ ) на общую смертность (4 исследования; 7964 участника; RR 1,01; 95% ДИ 0,92–1,11;  $p = 0,84$ ), число госпитализаций по поводу ХСН (3 исследования; 7254 участника; RR 0,92; 95% ДИ 0,83–1,02;  $p = 0,13$ ) и на качество жизни по Миннесотскому опроснику (3 исследования; 3117 участников; MD 0,41; 95% ДИ от -0,86 до 1,67;  $p = 0,53$ ) [8].

Согласно рекомендациям по ХСН ACC/АНА/HFSA 2022 г. назначение сартанов пациентам с синусовым ритмом и ХСНсФВ имеет уровень доказательности IIb [5]. Таким образом, сартаны на сегодня не доказали эффективности при лечении пациентов с ХСНсФВ, но могут назначаться при лечении других состояний, включая АГ и ИБС.

### Блокаторы $\beta$ -адренергических рецепторов

Кокрейновский анализ 2021 г. [8] включал оценку применения бета-адреноблокаторов у пациентов с ХСНсФВ. Результаты показали, что применение данных препаратов снижает сердечно-сосудистую смертность на 22% (3 исследования; 1046 пациентов; RR 0,78; 95% ДИ 0,62–0,99;  $p = 0,04$ ) и не влияет на общую смертность. Частота госпитализаций по поводу ухудшения течения ХСН при применении бета-адреноблокаторов не менялась (4 исследования; 449 пациентов; RR 0,73; 95% ДИ 0,47–1,13;  $p = 0,16$ ), а риск отмены препаратов из-за развития побочных эффектов был высоким (2 исследования; 338 пациентов; RR 18,07; 95% ДИ 2,45–133,04;  $p = 0,004$ ) [8].

В упомянутом выше российском проспективном исследовании [13] бисопролол в комбинации с ивабрадином статистически значимо снижал риск развития ИМ и повторной госпитализации по поводу декомпенсации ХСН при наблюдении в течение года.

Согласно рекомендациям по ХСН ACC/АНА/HFSA 2022 г. назначение бета-адреноблокаторов пациентам с синусовым ритмом и ХСНсФВ имеет уровень доказательности IIb [5]. ESC 2021 г. рекомендует их пациентам с ХСНсФВ только для улучшения ФК имеющейся стенокардии. Данный класс препаратов не оказывает положительного эффекта на прогноз и качество жизни пациентов с ХСНсФВ в отсутствие сопутствующей ИБС [9].

Таким образом, бета-адреноблокаторы на сегодня могут назначаться пациентам с ХСНсФВ при наличии других показаний (АГ, ИБС), особенно для контроля

ЧСС у пациентов со стабильной стенокардией в комбинации с ивабрадином.

### Диуретики

Частым проявлением ХСН II–IV ФК по NYHA является отечный синдром. В этом случае показано назначение тиазидных или петлевых диуретиков. Тем не менее отдельных исследований применения данных групп препаратов у пациентов с ХСНсФВ до настоящего момента не проведено. Можно лишь отметить еще один вторичный анализ упомянутого ранее исследования TOPCAT. V.N. Rao и соавт. [16], используя метод псевдорандомизации (propensity-score matching), выделили две группы пациентов: исходно принимавших ( $N = 189$ ) и исходно не принимавших петлевые диуретики ( $N = 567$ ). Применение петлевых диуретиков не оказало влияния на общую смертность (скорректированное HR 1,26; 95% ДИ 0,86–1,83;  $p = 0,24$ ), но незначительно уменьшило число госпитализаций в связи с ухудшением ХСН (скорректированное HR 1,25; 95% ДИ 1,00–1,56;  $p = 0,047$ ). Однако этих данных, конечно же, недостаточно, чтобы рекомендовать широкое применение диуретиков в данной когорте пациентов.

Согласно рекомендациям по ХСН ACC/АНА/HFSA 2022 г. показаниями к назначению данной группы препаратов являются выраженная диастолическая дисфункция и тяжелые клинические проявления ХСН (класс доказательности – IIa) [5], а согласно рекомендациям ESC 2021 г. диуретики показаны больным ХСНсФВ только при наличии отечного синдрома [9].

### Сердечные гликозиды

На сегодня сердечные гликозиды входят в состав базисной терапии ХСНсФВ при фибрилляции предсердий, а также при синусовом ритме в случае недостаточной эффективности других классов препаратов. Исследований по применению данной группы препаратов у пациентов с ХСНсФВ не очень много.

Хорошо известно, что применение дигоксина в рамках РКИ Digitalis Investigation Group у пожилых пациентов с ХСНсФВ снижало риск госпитализации пациентов в течение 30 дней после их рандомизации в исследование [17].

Несколько позже было проведено дополнительное исследование, включавшее 988 больных ХСН с синусовым ритмом и ФВ ЛЖ  $> 45\%$  (по современной классификации – с умеренно сниженной и сохраненной ФВ). В подгруппе пациентов в возрасте 65 лет и старше, принимавших дигоксин, число госпитализаций в течение 30 дней с момента начала терапии (рандомизации) в связи с сердечно-сосудистыми событиями увеличилось почти в 3 раза (HR 2,82; 95% ДИ 1,18–6,69;  $p = 0,026$ ). При наблюдении этой подгруппы через 3 и 12 мес. частота госпитализаций

по поводу всех причин среди пациентов, принимавших и не принимавших дигоксин, не отличалась [17].

Большой метаанализ по влиянию дигоксина на прогноз у пациентов с ХСНсФВ опубликовали S.H. Hashemi-Shahri и соавт. в 2022 г. В него было включено более 23 тыс. пациентов с ХСНсФВ, из которых почти 5 тыс. получали терапию дигоксином. В результате анализа не было выявлено влияния дигоксина на общую смертность, частоту госпитализаций по любой причине и в связи с ухудшением ХСН [18].

Таким образом, от назначения сердечных гликозидов пациентам с ХСНсФВ, по-видимому, стоит воздерживаться, поскольку сами по себе они не улучшают прогноза у пациентов. Поводов для назначения этого класса препаратов по другим показаниям у пациентов данной группы, по-видимому, немного.

### Нитраты

Нитраты в настоящее время не рассматриваются как препараты первой линии для лечения ХСН.

М.М. Redfield с соавт. [19] в многоцентровом перекрестном РКИ NEAT-HFrEF изучали 110 пациентов с ХСНсФВ (ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$ ), которые были рандомизированы на две группы, получавшие в рамках перекрестного дизайна исследования в течение 6 нед. изосорбид мононитрат с титрованием дозы от 30 до 120 мг/сут или плацебо. Результаты показали, что при приеме изосорбида мононитрата в любых дозах по сравнению с плацебо статистически значимо снижается активность пациентов, выраженная в акселерометрических единицах, (MD -439 ед.; 95% ДИ от -792 до -86;  $p = 0,02$ ), причем с увеличением дозы препарата снижение активности было более выраженным. При приеме изосорбида мононитрата по сравнению с плацебо не выявлено изменения переносимости физических нагрузок по данным теста с 6-минутной ходьбой, качества жизни, а также значимых изменений уровня NT-proBNP [19].

Таким образом, нитраты в настоящее время не следует рекомендовать пациентам с ХСНсФВ и они могут назначаться только при наличии иных показаний (например, ИБС).

### Блокаторы медленных кальциевых каналов

Блокаторы медленных кальциевых каналов — класс препаратов с выраженным антиангинальным

### ВКЛАД АВТОРОВ

А.А. Кузьменко изучила научные источники, провела анализ данных литературы, написала текст обзора и провела его редактирование. А.А. Соколова, Д.А. Напалков разработали концепцию обзора, осуществляли общее редактирование. Все авторы утвердили окончательную версию.

эффектом, применяющийся в лечении многих сердечно-сосудистых заболеваний. Отдельных исследований по данному классу препаратов у пациентов с ХСНсФВ обнаружить при поиске не удалось. Однако в 2022 г. был опубликован *post hoc* анализ, в который были включены 3440 пациентов с ХСНсФВ, получавших терапию АМКР в рамках выше упоминавшегося исследования TOPCAT (средняя продолжительность наблюдения составила 3,4 года) [20]. В данной когорте в группе пациентов, получавших блокаторы кальциевых каналов, общая смертность была статистически значимо ниже (HR 0,72; 95% ДИ 0,59–0,88;  $p = 0,001$ ), впрочем, как и сердечно-сосудистая (HR 0,75; 95% ДИ 0,59–0,96;  $p = 0,023$ ). Авторами работы был сделан вывод, что блокаторы кальциевых каналов могут улучшать прогноз у пациентов с ХСНсФВ, однако многое зависит от того, какие конкретные представители класса используются для данной цели.

Согласно рекомендациям по ХСН АСС/АНА/HFSA 2022 г., данных по положительному влиянию на прогноз у блокаторов кальциевых каналов недостаточно, чтобы рекомендовать их к назначению у пациентов с ХСНсФВ в отсутствие сопутствующих ИБС и/или АГ [9].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате анализа литературы можно прийти к выводу о том, что только класс ингибиторов иНГЛТ-2 улучшает как прогноз, так и качество жизни у пациентов с ХСНсФВ. АРНИ и АМКР продемонстрировали эффективность только при сопутствующей резистентной АГ. Кроме того, у ряда пациентов может быть рассмотрено назначение комбинации бета-блокаторов и селективного блокатора If-каналов синусового узла при ЧСС  $> 70$  уд/мин и синусовом ритме и при сопутствующей ИБС. Остальные группы препаратов значимо не влияют на качество жизни и прогноз пациентов с ХСНсФВ и могут назначаться только при наличии других показаний. Тем не менее следует отметить, что количество крупных исследований и метаанализов, в которых оценивается влияние на прогноз у данной группы пациентов очень невелико, и вполне вероятно, что в ближайшие годы мы получим новые данные, которые смогут повлиять на нашу клиническую практику.

### AUTHORS CONTRIBUTIONS

Anastasia A. Kuzmenko studied the scientific sources, analyzed the literature data, wrote the text of the review and performed its editing. Anastasia A. Sokolova, Dmitry A. Napalkov developed the concept of the review, carried out general editing. All authors approved the final version.



## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 1 Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016; 8: 7–13. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-7-13>. EDN: WHURET
- 2 Anker S.D., Butler J., Filippatos G., et al. EMPEROR-Preserved trial investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2021; 385(16): 1451–1461. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>. PMID: 34449189
- 3 Nassif M.E., Windsor S.L., Borlaug B.A., et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nat Med.* 2021; 27(11): 1954–1960. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01536-x>. PMID: 34711976
- 4 Pandey A.K., Dhingra N.K., Hibino M., et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in heart failure with reduced or preserved ejection fraction: a meta-analysis. *ESC Heart Fail* 2022; 9(2): 942–946. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13805>. PMID: 35112512
- 5 Heidenreich P.A., Bozkurt B., Aguilar D., et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines. *Circulation* 2022; 3; 145(18): e895–e1032. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063>. PMID: 35363499.
- 6 Wintrich J., Abdin A., Böhm M. Management strategies in heart failure with preserved ejection fraction. *Herz.* 2022; 6: 1–8. <https://doi.org/10.1007/s00059-022-05119-5>. PMID: 35524007
- 7 Fu M., Zhou J., Sun A., et al. Efficacy of ACE inhibitors in chronic heart failure with preserved ejection fraction – A meta analysis of 7 prospective clinical studies. *Int J Cardiol.* 2012 Feb 23; 155(1): 33–38. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.01.081>. Epub 2011 Apr 11. PMID: 21481482.
- 8 Martin N., Manoharan K., Davies C., Lumbers R.T. Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Cochrane Database Syst Rev* 2021 May 22; 5(5): CD012721. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012721.pub3>. PMID: 34022072
- 9 McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021; 42(36): 3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>. PMID: 34447992. Corrigendum: *Eur Heart J.* 2021; 42(48): 4901. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab670>
- 10 Pieske B., Wachter R., Shah S.J., et al. PARALLAX Investigators and Committee members. Effect of Sacubitril/Valsartan vs standard medical therapies on plasma NT-proBNP concentration and submaximal exercise capacity in patients with heart failure and preserved ejection fraction: The PARALLAX randomized clinical trial. *JAMA.* 2021; 326(19): 1919–1929. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.18463>. PMID: 34783839
- 11 Jackson A.M., Jhund P.S., Anand I.S., et al. Sacubitril-valsartan as a treatment for apparent resistant hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2021 Sep 21; 42(36): 3741–3752. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab499>. PMID: 34392331
- 12 Komajda M., Isnard R., Cohen-Solal A., et al. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial: Ivabradine in HFpEF. *European Journal of Heart Failure* 2017; 19 (11): 1495–1503. <https://doi.org/10.1002/ehf2.876>. PMID: 28462519.
- 1 Fomin I.V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology.* 2016; 8: 7–13 (In Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-7-13>. EDN: WHURET
- 2 Anker S.D., Butler J., Filippatos G., et al. EMPEROR-Preserved trial investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2021; 385(16): 1451–1461. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>. PMID: 34449189
- 3 Nassif M.E., Windsor S.L., Borlaug B.A., et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nat Med.* 2021; 27(11): 1954–1960. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01536-x>. PMID: 34711976
- 4 Pandey A.K., Dhingra N.K., Hibino M., et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in heart failure with reduced or preserved ejection fraction: a meta-analysis. *ESC Heart Fail* 2022; 9(2): 942–946. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13805>. PMID: 35112512
- 5 Heidenreich P.A., Bozkurt B., Aguilar D., et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines. *Circulation* 2022; 3; 145(18): e895–e1032. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063>. PMID: 35363499.
- 6 Wintrich J., Abdin A., Böhm M. Management strategies in heart failure with preserved ejection fraction. *Herz.* 2022; 6: 1–8. <https://doi.org/10.1007/s00059-022-05119-5>. PMID: 35524007
- 7 Fu M., Zhou J., Sun A., et al. Efficacy of ACE inhibitors in chronic heart failure with preserved ejection fraction – A meta analysis of 7 prospective clinical studies. *Int J Cardiol.* 2012 Feb 23; 155(1): 33–38. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.01.081>. Epub 2011 Apr 11. PMID: 21481482.
- 8 Martin N., Manoharan K., Davies C., Lumbers R.T. Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Cochrane Database Syst Rev* 2021 May 22; 5(5): CD012721. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012721.pub3>. PMID: 34022072
- 9 McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021; 42(36): 3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>. PMID: 34447992. Corrigendum: *Eur Heart J.* 2021; 42(48): 4901. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab670>
- 10 Pieske B., Wachter R., Shah S.J., et al. PARALLAX Investigators and Committee members. Effect of Sacubitril/Valsartan vs standard medical therapies on plasma NT-proBNP concentration and submaximal exercise capacity in patients with heart failure and preserved ejection fraction: The PARALLAX randomized clinical trial. *JAMA.* 2021; 326(19): 1919–1929. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.18463>. PMID: 34783839
- 11 Jackson A.M., Jhund P.S., Anand I.S., et al. Sacubitril-valsartan as a treatment for apparent resistant hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2021 Sep 21; 42(36): 3741–3752. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab499>. PMID: 34392331
- 12 Komajda M., Isnard R., Cohen-Solal A., et al. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial: Ivabradine in HFpEF. *European Journal of Heart Failure* 2017; 19 (11): 1495–1503. <https://doi.org/10.1002/ehf2.876>. PMID: 28462519.

- 13 Бабушкина Г.В., Шайхлисламова Г.И. Ивабрадин для лечения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. Кардиология. 2020; 10; 60(10): 33–37. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.10.n1324>. EDN: BPDUAN
- 14 Tsujimoto T., Kajio H. Spironolactone use and improved outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction with resistant hypertension. J Am Heart Assoc. 2020; 9(23): e018827. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018827>. PMID: 33222584
- 15 Lund L.H., Claggett B., Liu J., et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. Eur J Heart Fail 2018; 20(8): 1230–1239. <https://doi.org/10.1002/ehf.1149>. PMID: 29431256
- 16 Rao V.N., Pandey A., Zhong L., et al. Loop diuretic use and outcomes in chronic stable heart failure with preserved ejection fraction-reply. Mayo Clin Proc. 2021 Feb; 96(2): 503–506. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.11.006>. PMID: 33549271.
- 17 Hashim T., Elbaz S., Patel K., et al. Digoxin and 30-day all-cause hospital admission in older patients with chronic diastolic heart failure. Am J Med. 2014; 127(2): 132–139. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.08.006>. PMID: 24067296
- 18 Hashemi-Shahri S.H., Aghajanloo A., Ghavami V., et al. Digoxin and outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction [HFpEF] patients: A systematic review and meta-analysis. Curr Drug Targets. 2022 Sep 6. Epub ahead of print. <https://doi.org/10.2174/1389450123666220906093058>. PMID: 36065922.
- 19 Redfield M.M., Anstrom K.J., Levine J.A., et al. NHLBI heart failure clinical research network. Isosorbide Mononitrate in heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2015; 373(24): 2314–2324. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510774>. PMID: 26549714
- 20 Wang X., Ju J., Chen Z., et al. Associations between calcium channel blocker therapy and mortality in heart failure with preserved ejection fraction. Eur J Prev Cardiol. 2022 Jul 20; 29(9): 1343–1351. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac004>. PMID: 35015840.
- 13 Babushkina G.V., Shaikhislamova G.I. Ivabradine for treatment of heart failure with preserved ejection fraction. Kardiologiya. 2020; 10; 60(10): 33–37 (In Russian). <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.10.n1324>. EDN: BPDUAN
- 14 Tsujimoto T., Kajio H. Spironolactone use and improved outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction with resistant hypertension. J Am Heart Assoc. 2020; 9(23): e018827. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018827>. PMID: 33222584
- 15 Lund L.H., Claggett B., Liu J., et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. Eur J Heart Fail 2018; 20(8): 1230–1239. <https://doi.org/10.1002/ehf.1149>. PMID: 29431256
- 16 Rao V.N., Pandey A., Zhong L., et al. Loop Diuretic Use and Outcomes in Chronic Stable Heart Failure With Preserved Ejection Fraction-Reply. Mayo Clin Proc. 2021 Feb; 96(2): 503–506. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.11.006>. PMID: 33549271.
- 17 Hashim T., Elbaz S., Patel K., et al. Digoxin and 30-day all-cause hospital admission in older patients with chronic diastolic heart failure. Am J Med. 2014; 127(2): 132–139. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.08.006>. PMID: 24067296
- 18 Hashemi-Shahri S.H., Aghajanloo A., Ghavami V., et al. Digoxin and outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction [HFpEF] patients: A systematic review and meta-analysis. Curr Drug Targets. 2022 Sep 6. Epub ahead of print. <https://doi.org/10.2174/1389450123666220906093058>. PMID: 36065922.
- 19 Redfield M.M., Anstrom K.J., Levine J.A., et al. NHLBI heart failure clinical research network. Isosorbide Mononitrate in heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2015; 373(24): 2314–2324. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510774>. PMID: 26549714
- 20 Wang X., Ju J., Chen Z., et al. Associations between calcium channel blocker therapy and mortality in heart failure with preserved ejection fraction. Eur J Prev Cardiol. 2022 Jul 20; 29(9): 1343–1351. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac004>. PMID: 35015840.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Кузьменко Анастасия Андреевна**<sup>✉</sup>, студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0524-9043>

**Соколова Анастасия Андреевна**, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5938-8917>

**Напалков Дмитрий Александрович**, д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6241-2711>

**Anastasia A. Kuzmenko**<sup>✉</sup>, Student, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0524-9043>

**Anastasia A. Sokolova**, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Faculty Therapy No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5938-8917>

**Dmitry A. Napalkov**, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Department of Faculty Therapy No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6241-2711>

<sup>✉</sup> Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



## Прогностические маркеры поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с COVID-19: обзор литературы

Т.В. Канаева✉, Н.А. Кароли

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ул. Большая Садовая, д. 137, г. Саратов, 410000, Россия

### Аннотация

Поиск причин неблагоприятных исходов новой коронавирусной инфекции (COVID-19) ведется с начала пандемии. Установлено, что они ассоциированы с поражением вирусом не только дыхательной, но и сердечно-сосудистой системы. В большом количестве исследований показано, что наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний утяжеляет течение COVID-19. Однако у ряда пациентов, не имевших сердечно-сосудистых заболеваний до COVID-19, таковые выявляются во время госпитализации или после выписки из стационара. Данный обзор посвящен оценке влияния сывороточных биомаркеров поражения сердечно-сосудистой системы, определяемых во время COVID-19, на риск развития неблагоприятных исходов в ближайшем и отдаленном периодах наблюдения. Среди таких маркеров рассматриваются: тропонины, N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, MB фракция креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназа, миоглобин, стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, пентраксин 3, ангиотензин II, а также D-димер и гомоцистеин. Для некоторых из этих маркеров установлены пороговые значения, которые позволяют прогнозировать риск неблагоприятного исхода. Вместе с тем в большинстве прогностических моделей эти маркеры рассматриваются в ассоциации с показателями цитокинового шторма и другими факторами риска.

**Ключевые слова:** высокочувствительный тропонин; N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида; креатинфосфокиназа; стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2; пентраксин 3; D-димер; ангиотензин II

### Рубрики MeSH:

COVID-19 – ОСЛОЖНЕНИЯ

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ БОЛЕЗНИ – ДИАГНОСТИКА

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ БОЛЕЗНИ – ЭТИОЛОГИЯ

БИОМАРКЕРЫ – АНАЛИЗ

ПРОГНОЗ

**Для цитирования:** Канаева Т.В., Кароли Н.А. Прогностические маркеры поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с COVID-19: обзор литературы. Сеченовский вестник. 2022; 13(3): 14–23. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.3.14-23>

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

**Канаева Татьяна Владимировна**, аспирант кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России

**Адрес:** ул. Большая Садовая, д. 137, г. Саратов, 410000, Россия

**Тел.:** +7 (908) 542-42-94

**E-mail:** [tatyanakanaeva7795@gmail.com](mailto:tatyanakanaeva7795@gmail.com)

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

**Поступила:** 12.08.2022

**Принята:** 19.09.2022

**Дата публикации:** 28.10.2022

## Prognostic biomarkers for cardiovascular injury in patients with COVID-19: a review

Tatyana V. Kanaeva✉, Nina A. Karoli

*Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky  
137, Bolshaya Sadovaya str., Saratov, 410000, Russia*

### Abstract

Investigations into the causes of adverse outcomes of the novel coronavirus infection (COVID-19) have been ongoing since the beginning of the pandemic. There is evidence that coronavirus-induced cardiovascular injury is as important to a risk of adverse outcome as respiratory injury. Many studies have shown that concomitant cardiovascular disease aggravates the course of COVID-19. However, in some patients who did not have cardiovascular diseases before COVID-19, they are detected during hospitalization or after discharge from the hospital. The review examines data on the effect of serum biomarkers of cardiovascular disease determined during COVID-19 on the risk of adverse outcomes in the near and long-term follow-up periods. Among such biomarkers are considered: troponins, N-terminal pro B-type natriuretic peptide, creatine phosphokinase-MB, lactate dehydrogenase, myoglobin, growth stimulation expressed gene 2, pentraxin 3, angiotensin II, as well as D-dimer and homocysteine. Threshold values have been set for some of these biomarkers, which allow predicting the risk of an unfavorable outcome. At the same time, in most prognostic models, these markers are considered in association with cytokine storm indicators and other risk factors.

**Keywords:** high sensitivity troponin; N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP); creatine phosphokinase; growth stimulation expressed gene 2 (ST2); pentraxin 3 (PTX3); D-dimer; angiotensin II

### MeSH terms:

COVID-19 – COMPLICATIONS  
CARDIOVASCULAR DISEASES – DIAGNOSIS  
CARDIOVASCULAR DISEASES – ETIOLOGY  
BIOMARKERS – ANALYSIS  
PROGNOSIS

**For citation:** Kanaeva T.V., Karoli N.A. Prognostic biomarkers for cardiovascular injury in patients with COVID-19: a review. Sechenov Medical Journal. 2022; 13(3): 14–23. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.3.14-23>

### CONTACT INFORMATION:

**Tatyana V. Kanaeva**, postgraduate student, Hospital Therapy Department, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky  
**Address:** 137, Bolshaya Sadovaya str., Saratov, 410000, Russia  
**Tel.:** +7 (908) 542-42-94  
**E-mail:** tatyankanaeva7795@gmail.com

**Conflict of interests.** The authors declare that there is no conflict of interests.

**Financial support.** The study was not sponsored.

**Received:** 12.08.2022

**Accepted:** 19.09.2022

**Date of publication:** 28.10.2022

### Список сокращений:

ACE2 – angiotensin-converting enzyme 2, ангиотензин-превращающий фермент 2  
AT II – angiotensin II, ангиотензин II  
COVID-19 – COrona Vlrus Disease 2019, коронавирусное заболевание 2019 года  
hs-Tn – high sensitivity troponin, высокочувствительный тропонин  
IL – interleukin, интерлейкин  
NT-proBNP – N-terminal pro B-type natriuretic peptide, N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретиче-

ского пептида  
PTX3 – pentraxin 3, пентраксин 3  
SARS-CoV-2 – Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2, коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2  
ST2 – growth stimulation expressed gene 2, стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2  
КФК-МВ – МВ фракция креатинфосфокиназы  
ЛДГ – лактатдегидрогеназа  
ССС – сердечно-сосудистая система



ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
СРБ – С-реактивный белок

ОШ – отношение шансов  
ДИ – доверительный интервал

| КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ   | HIGHLIGHTS  |
|--|---|
| Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания утяжеляют течение COVID-19.  | Concomitant cardiovascular diseases aggravate the course of COVID-19.   |
| У пациентов без анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний во время COVID-19 (при тяжелом течении) могут быть впервые обнаружены признаки поражения сердечно-сосудистой системы.               | Patients without history of cardiovascular disease, during COVID-19 (in severe course of disease), may present the signs of cardiovascular injury for the first time.   |
| COVID-19 можно рассматривать в качестве фактора риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий не только в острый период заболевания, но и после выписки пациента из стационара. | COVID-19 can be considered as a risk factor for the development of adverse cardiovascular events not only during the acute period of the disease, but also after the patient is discharged from the hospital. |
| Определение маркеров поражения сердечно-сосудистой системы на этапе поступления в стационар помогает прогнозировать риски развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с COVID-19.       | Measuring biomarkers of cardiovascular injury at hospital admission helps predict the risks of cardiovascular events in patients with COVID-19.   |
| Пороговые значения для биомаркеров поражения сердечно-сосудистой системы могут быть ниже нижних референсных границ.  | Threshold values for biomarkers of cardiovascular injury may be below the reference range.  |
| Многофакторные прогностические модели с включенными маркерами поражения миокарда помогают на ранних стадиях COVID-19 определять пациентов с высоким риском неблагоприятных исходов.          | Multivariate predictive models, that include markers of myocardial injury help identify patients at high risk of poor outcomes in the early stages of COVID-19.   |

В конце декабря 2019 года в Китайской Народной Республике была зарегистрирована вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в городе Ухань. Впоследствии в качестве возбудителя заболевания идентифицирован новый представитель семейства *Coronaviridae*, официально названный «коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2» (Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2, SARS-CoV-2) [1]. Всемирная организация здравоохранения 11 февраля 2020 г. присвоила номенклатурное название инфекционному заболеванию, вызванному новым штаммом коронавируса – COVID-19 (COroNa Virus Disease 2019)<sup>1</sup>. И на сегодня пандемия COVID-19 распространилась во всех без исключения странах мира. На конец августа 2022 года число подтвержденных случаев заражения составляет более 247 миллионов, из которых зафиксировано более 2 миллионов летальных исходов<sup>2</sup>.

SARS-CoV-2 попадает в организм воздушно-капельным путем, затем связывается с эпителиальными клетками в полости носа и начинает реплицироваться. Рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) является основным рецептором, с которым преимущественно связывается как SARS-CoV-2, так и SARS-CoV [2, 3]. ACE2 экспрессируется на поверхности клеток дыхательных путей, легких (альвеолярных эпителиальных

клетках I и II типов), пищевода, кишечника, сердца, головного мозга, гипоталамуса, гипофиза, мочевого пузыря, надпочечников и других тканей.

Развитие острой симптоматики при COVID-19 заключается в массивном повреждении альвеолоцитов преимущественно 2-го типа и эндотелиоцитов, формировании гиперответа со стороны иммунной системы (цитокиновый шторм), диффузном повреждении миокарда, распространенном тромбозе сосудов микроциркуляторного русла, присоединении полиорганной недостаточности [4–6]. Известно, что рецепторы ACE2 в значительном количестве экспрессируются в миокарде, в результате связывания с ними SARS-CoV-2 может повреждаться мышца сердца и, как следствие, повышаться сывороточные биомаркеры поражения сердечно-сосудистой системы (ССС) [1].

Обзор ученых из Китая Z. Wu. и J. M. McGoogan [7], включающий 72 314 пациентов, выявил несколько важных эпидемиологических и клинических особенностей COVID-19: очень широкий клинический спектр – от отсутствия явных симптомов или легкой клинической формы поражения верхних дыхательных путей у 81% пациентов до тяжелой формы с обширной пневмонией у 14% пациентов или критических состояний, таких как острый респираторный дистресс-синдром, сепсис, септический шок и синдром полиорганной дисфункции, у 5% пациентов.

<sup>1</sup> Всемирная организация здравоохранения. Выступление Генерального директора ВОЗ на пресс-брифинге по коронавирусной инфекции 2019-nCoV, 11 февраля 2020 г. <https://www.who.int/ru/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (дата обращения: 25.08.2022).

<sup>2</sup> World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> (дата обращения: 25.08.2022).

Для диагностики COVID-19 проводится сбор жалоб, данных эпидемиологического анамнеза, клиническое обследование, включающее ряд лабораторных и инструментальных методов исследования. Жалобы при COVID-19 являются неспецифичными и могут быть связаны как с действием вируса на организм, так и с обострением имеющихся хронических заболеваний. Эпидемиологический анамнез включает наличие зарубежных поездок, а также наличие контактов за последние 14 дней с лицами, подозрительными на инфицирование SARS-CoV-2, или лицами с лабораторно подтвержденным COVID-19. Лабораторная диагностика COVID-19 основана на качественном выявлении рибонуклеиновой кислоты SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции. Основным биоматериалом для лабораторного исследования является материал, полученный при заборе мазка из носоглотки и/или ротоглотки<sup>3</sup>.

Некоторые клинические данные (лабораторные, электрокардиографические и рентгенологические) за время пандемии использовались для стратификации риска госпитальной смертности, однако долгосрочные прогностические маркеры неблагоприятных исходов COVID-19 изучены недостаточно. Смертность от COVID-19 выше среди пожилых людей, что, вероятно, отражает наличие сопутствующих заболеваний и их обострение на фоне вирусной инфекции, ослабление иммунной системы, что способствует более быстрому прогрессированию COVID-19 [8, 9].

Известно, что COVID-19 оказывает значительное влияние на ССС не только в момент острого заболевания, но и в отдаленном периоде, включая поражение сердца (острый коронарный синдром, миокардит, нарушение ритма), крупных сосудов (тромбоэмболические осложнения и тромбозы, инфаркт головного мозга, развитие кровотечения и другие). Среди пациентов с тяжелой формой COVID-19 сердечно-сосудистые осложнения являются наиболее неблагоприятными и чаще других приводят к летальному исходу [10–13]. Учитывая наличие связи между тяжестью течения COVID-19 и повреждением миокарда, новые биомаркеры поражения ССС могут иметь прогностическую ценность [13, 14].

Цель обзора: поиск перспективных прогностических маркеров поражения ССС для стратификации риска неблагоприятных исходов при разных вариантах течения COVID-19. Поиск источников проводился в базах PubMed®, Scopus®, EBSCOhost, Medline, NCBI, eLIBRARY.RU. Глубина поиска составила 4 года: с 2019 по 2022 г. В обзор литературы были включены отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, проведенных на больших популяциях; метаанализы и систематические обзоры; статьи на английском, русском языках.

## ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ, ЛЕЖАЩИЕ В ОСНОВЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА

В 2020 г. L. Мао и соавт. [15] опубликовали результаты ретроспективного исследования с участием 214 пациентов, в котором отмечено, что более тяжелое течение COVID-19 наблюдалось в группе пациентов со средним возрастом 58 лет против группы со средним возрастом 49 лет. Уровень тромбоцитов и лимфоцитов в крови, а также уровень D-димера и госпитальная летальность были выше в группе пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [15].

Хотя точный патофизиологический механизм, лежащий в основе COVID-19 ассоциированного повреждения миокарда до конца не изучен, анализ опубликованных данных показал, что при аутопсии пациентов, умерших от подтвержденного COVID-19 с острым респираторным дистресс-синдромом, в 35% случаев геном SARS-CoV-2 обнаружен в кардиомиоцитах [16]. Это повышает вероятность прямого повреждающего действия вируса на кардиомиоциты. В ряде исследований показано, что уровни высокочувствительного тропонина Т и I (high sensitivity troponin, hs-TnT, hs-TnI), N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (N-terminal pro B-type natriuretic peptide, NT-proBNP) и МВ фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ) в плазме крови коррелировали с концентрацией высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ), ферритина, интерлейкина (interleukin, IL) -1 и IL-6, что указывает на тесную связь повреждения миокарда с развитием гипервоспалительной реакции, лежащей в основе прогрессирования COVID-19 [17–19].

Вирусные частицы проникают через слизистую оболочку дыхательных путей и одновременно связываются с рецепторами ACE2 на клетках других органов, в том числе сердца и сосудов, запуская в них серию иммунных реакций и цитокиновый шторм. С. Huang и соавт. [16] установили, что у пациентов с COVID-19 повышена активность макрофагов, Т-хелперов 1-го и 2-го типов с высвобождением большого количества провоспалительных цитокинов, приводящая к цитокиновому шторму, который способствует повреждению миокарда. Высвобождение провоспалительных цитокинов также может вызвать снижение коронарного кровотока, уменьшение поступления кислорода к кардиомиоцитам, кислородное голодание последних, дестабилизацию атеросклеротических бляшек и микротромбообразование [17–19]. Таким образом, в поражение ССС при COVID-19 главным образом вовлекается миокард и эндотелий.

<sup>3</sup> Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 16 от 18.08.2022. [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V16.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V16.pdf) (дата обращения: 25.08.2022).

## МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА

### Высокочувствительный тропонин I

Hs-TnI и hs-TnT являются наиболее специфичными и высокочувствительными маркерами некроза сердечной мышцы [20]. В исследовании G. Lippi и соавт. [21] установлено, что более высокие значения hs-TnI при поступлении в стационар имели пациенты с тяжелыми и крайне тяжелыми формами COVID-19, которым в последующем потребовался перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии. Повышение уровня hs-TnI и hs-TnT у пациентов с COVID-19 свидетельствует об остром повреждении миокарда и ассоциировано с более тяжелым течением и неблагоприятным исходом. В группе пациентов с высокими значениями тропонинов в 4 раза повышается риск смерти в течение года после перенесенного заболевания по сравнению с группой пациентов с нормальными значениями тропонинов [21, 22].

C. Huang и соавт. [16] установили, что у 12% пациентов с COVID-19 острое повреждение миокарда сопровождалось повышенным уровнем hs-TnI. По данным D. Wang и соавт. [23], среди 138 госпитализированных пациентов с COVID-19 с исходно повышенными hs-TnI у 16,7% впервые возникли аритмии и у 7,2% – острое повреждение миокарда во время госпитализации.

По данным анализа выживаемости в течение одного года после выписки из стационара в исследовании L.J. Motloch и соавт. [24], летальный исход зарегистрирован у 11 (4,1%) из 269 наблюдаемых пациентов. Умершие пациенты были значительно старше: 73 года против 59 лет среди выживших и чаще страдали артериальной гипертензией, но не имели различий в клинической картине COVID-19. Наиболее точным предиктором летального исхода был повышенный уровень hs-TnI на дату госпитализации по поводу COVID-19 [24].

### Высокочувствительный тропонин T

В проспективном исследовании T. Guo и соавт. [10] среди 187 пациентов с COVID-19 у 52 (27,8%) было обнаружено повреждение миокарда, о чем свидетельствовало повышение уровня hs-TnT. Госпитальная летальность была почти в 7 раз выше в группе пациентов с увеличенными значениями hs-TnT по сравнению с больными с нормальными значениями: 31 (59,6%) против 12 (8,9%).

В исследовании T. Guo и соавт. [10] концентрации СРБ, прокальцитонина,  $\alpha$ -глобулина, IL-1 были значительно выше у пациентов с увеличенным уровнем hs-TnT. Во время госпитализации у пациентов с повышенным уровнем hs-TnT по сравнению с пациентами с нормальным уровнем этого маркера статистически значимо чаще ( $p < 0,001$ ) развивались такие осложнения, как острый респираторный дистресс-синдром: 30 (57,7%) против 16 (11,9%),

злокачественные аритмии (желудочковая тахикардия / фибрилляция желудочков): 9 (17,3%) против 2 (1,5%), острая коагулопатия: 25 (65,8%) против 17 (20%) и острое повреждение почек: 14 (36,8%) против 4 (4,7%). Пациенты с повышенным уровнем hs-TnT также чаще нуждались в искусственной вентиляции легких. Примечательно, что указание на использование ингибиторов АПФ / блокаторов рецепторов ангиотензина в анамнезе было чаще у пациентов с повышенным уровнем hs-TnT: 11 (21,1%) против 8 (5,9%),  $p = 0,002$ , отражая более высокую частоту ССЗ. Показатель смертности пациентов с повышенным уровнем hs-TnT превышал аналогичный показатель в группе с нормальным уровнем hs-TnT более чем в 6 раз: 31 (59,6%) против 12 (8,9%),  $p < 0,001$  [10].

### N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида

NT-proBNP вырабатывается в левом желудочке сердца в ответ на растяжение стенок и задержку жидкости и приводит к усилению экскреции натрия и воды из организма. Измерение уровня NT-proBNP в основном используется в кардиологической практике для диагностики острой и хронической сердечной недостаточности [25].

Кроме заболеваний ССС доказано, что данный биомаркер повышается у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Так, в исследовании T. Guo и соавт. [10] повышение концентрации NT-proBNP у пациентов с COVID-19 без анамнеза ССЗ прямо коррелировало с высокими значениями hs-TnT. В этом же исследовании более высокие концентрации NT-proBNP и hs-TnT были ассоциированы с увеличением частоты возникновения опасных аритмий за время госпитализации и увеличением вероятности госпитальной смертности у пациентов с COVID-19 [10].

В работе J. Caro-Codón и соавт. [26] у 192 (40,9%) из 396 пациентов с COVID-19 без сопутствующей сердечной недостаточности выявлен повышенный уровень NT-proBNP. У этих пациентов за время госпитализации чаще развивались кровотечения, аритмии и декомпенсация сопутствующих заболеваний [26].

L. Gao и соавт. [27] предложено пороговое значение NT-proBNP – 88,64 пг/мл для прогнозирования внутрибольничной летальности, чувствительность и специфичность для этого значения составили 100 и 66,67% соответственно.

В работе L. Wang и соавт. [28] показано, что уровень NT-proBNP в плазме крови пациентов с COVID-19 был в значительной степени ассоциирован с тяжестью поражения легких. У пациентов с NT-proBNP  $\geq 300$  пг/мл отмечалось более тяжелое течение заболевания и выявлена потенциально более высокая летальность, чем у пациентов с уровнем NT-proBNP  $< 300$  пг/мл: 8,7 и 0% соответственно.

### Креатинфосфокиназа, лактатдегидрогеназа, трансаминазы, миоглобин

В систематический обзор A. Izsovic и соавт. [29], посвященный изучению больничной и внебольничной летальности пациентов с COVID-19, включено 207 исследований. Среди изученных параметров с риском летального исхода статистически значимо ( $p < 0,05$ ) были ассоциированы повышенные уровни: СРБ – отношение шансов (ОШ) 6,6; 95% доверительный интервал (ДИ) 3,36–12,99, D-димера – ОШ 4,81; 95% ДИ 3,15–7,34, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) – ОШ 4,09; 95% ДИ 1,18–14,17, аспарагиновой трансаминазы – ОШ 3,5; 95% ДИ 1,59–7,71, тропонинов – ОШ 10,89; 95% ДИ 5,39–22,04, NT-proBNP – ОШ 3,27; 95% ДИ 1,24–8,63 [29].

Т. Guo и соавт. [10] обнаружили, что у пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями после перенесенного COVID-19 определялись более высокий уровень КФК-МВ, миоглобина и NT-proBNP.

В исследовании J. Mo и соавт. [30] высокие концентрации КФК-МВ, ЛДГ, аспарагиновой и аланиновой трансаминаз, СРБ наблюдались у пациентов с более тяжелым течением COVID-19. Однако в регрессионном анализе установлено, что из всех этих показателей только повышенный уровень КФК входил в число независимых факторов риска, влиявших на тяжесть течения COVID-19 [30].

В крупном метаанализе A. Sheth и соавт. [31], изучавшем прогностическую значимость маркеров острого повреждения миокарда для развития критических состояний, указывается, что концентрация тропонинов и D-димера была существенно выше у умерших пациентов от COVID-19, пациентов с развившимися критическими состояниями, по сравнению с выжившими пациентами. Анализ девяти исследований с участием 1267 пациентов показал, что у пациентов, которые умерли или находились в критическом состоянии, уровень ЛДГ был значительно выше по сравнению с пациентами, которые выжили или не находились в критическом состоянии [31].

J.J. Qin и соавт. [32] в ретроспективном мультицентровом исследовании оценивали 28-дневную летальность среди 3219 пациентов с COVID-19. В регрессионной модели Кокса после поправки на возраст, пол и сопутствующие заболевания риск летального исхода увеличивался при повышении концентрации биомаркеров повреждения сердца. Скорректированное отношение риска (adjusted hazard ratio) для КФК-МВ составило 4,86 (95% ДИ 3,33–7,09;  $p < 0,001$ ), для миоглобина 4,50 (95% ДИ 3,18–6,36;  $p < 0,001$ ), для NT-proBNP 5,11 (95% ДИ 3,50–7,47;  $p < 0,001$ ) и hs-TnI 7,12 (95% ДИ 4,60–11,03;  $p < 0,001$ ). Установленные пороговые значения каждого сердечного биомаркера для прогнозирования риска летального исхода оказались примерно на 50% ниже, чем стандартные пороговые значения референс-лабораторий. Поэтому для прогнозирования риска

летального исхода от COVID-19 авторы исследования предлагают устанавливать более низкие нижние границы для каждого сердечного биомаркера. Кроме того, в исследовании показано, что концентрация маркеров повреждения миокарда повышается уже на ранних стадиях заболевания, совместно с повышением уровня СРБ, но предшествует повышению уровня IL-6 [32].

### Стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2

Стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (growth stimulation expressed gene 2, ST2), является частью суперсемейства рецепторов IL-1 (известен как IL1RL1), представлен в нескольких изоформах, в частности мембран-связанной форме рецептора (membrane-bound receptor ST2, ST2L или IL1RL1-b), опосредующей кардиопротекторные эффекты посредством продукции и связывания лиганда IL-33, и растворимой форме ST2 (soluble ST2, sST2, или IL1RL1-a), выступающей как рецептор для IL-33, тем самым подавляя его кардиопротективные эффекты. sST2 входит в состав семейства рецепторов IL-1, которой в последнее время придается большое значение для диагностики ССЗ на ранних стадиях [33]. Повышение sST2 может наблюдаться при ряде патологических состояний, включая хроническую сердечную недостаточность с ремоделированием камер сердца, инфаркт миокарда, атеросклероз, сепсис [25, 33].

В исследовании Z. Zeng и соавт. [34] определен высокий уровень sST2 у пациентов с COVID-19, коррелирующий с уровнем СРБ, маркером активности COVID-19. M. Sánchez-Martel и соавт. сообщили [35] о концентрации sST2 более 58,9 нг/мл как риске перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии или смерти, подчеркивая важный прогностический потенциал sST2.

Повышенный уровень sST2 на дату госпитализации по поводу COVID-19 предсказывал летальный исход в течение года после выписки [24].

### Пентраксин 3

Пентраксин 3 (pentraxin 3, PTX3) входит в состав суперсемейства циклических мультимерных пентраксинов, участвующих в обеспечении механизмов гуморального иммунитета. PTX3 относится к группе длинных пентраксинов и отличается от классических коротких пентраксинов, к которым относится СРБ, наличием в белковой цепочке длинного N-концевого домена. В экспериментальных условиях доказано, что провоспалительные цитокины продуцируют PTX3.

В последние годы активно изучается прогностическая роль PTX3 в развитии сердечной недостаточности. Концентрация PTX3 в плазме крови здоровых людей ничтожно мала и составляет менее 2 нг/мл, при этом отмечено увеличение содержания PTX3 у возрастных пациентов женского пола.



В исследовании E. Brunetta и соавт. [36] повышенная концентрация РТХЗ среди госпитализированных пациентов с COVID-19 отмечалась при развитии септического шока и в многофакторном анализе являлась независимым предиктором 28-дневной летальности.

У пациентов, умерших от COVID-19 в исследовании A. Protti и соавт. [37], уровень циркулирующего РТХЗ был выше, чем у выживших: 30 (19–64) и 18 (11–36) нг/мл соответственно ( $p = 0,03$ ).

Исследование R. Assandri и соавт. [38] показало, что концентрация РТХЗ выше у пациентов с COVID-19, находившихся в отделении интенсивной терапии, по сравнению с пациентами терапевтических отделений.

Еще в двух исследованиях M. Tong и соавт. [39] и A.B. Genç и соавт. [40] показано, что у пациентов с COVID-19 повышенная концентрация РТХЗ в сыворотке крови ассоциирована с более тяжелым течением заболевания, длительным пребыванием в стационаре, высокими концентрациями тропонинов, D-димера и тромботическими осложнениями, развившимися в стационаре.

### D-димер

D-димер является продуктом распада фибриногена, состоящим из двух ковалентно связанных D-доменов фибрина, отражающих гиперкоагуляцию и усиление вторичной фибринолитической активности в экспериментальных условиях. Эндотелиальная дисфункция, вызванная SARS-CoV-2, приводит к избыточной продукции D-димера, который запускает процессы микротромбообразования, диссеминированной внутрисосудистой коагулопатии и гемодинамических изменений у пациентов с COVID-19 [41].

В метаанализе M.E. Düz и соавт. [42] указывается, что медиана концентрации D-димера была значительно выше у пациентов с тяжелой формой COVID-19 и составила 2,32 мкг/мл.

В крупном ретроспективном когортном исследовании H.H. Yu и соавт. [43], включавшем 1561 пациента с COVID-19, выявлена прямая связь между повышенным уровнем D-димера и тяжестью течения заболевания: вероятность тяжелого COVID-19 была ассоциирована с уровнем D-димера более 0,5 мкг/мл на момент госпитализации.

В систематическом обзоре M. Rostami и соавт. [44], включившем 71 оригинальное исследование и в общей сложности 2118 пациентов, 597 пациентов с повышенным значением D-димера умерли в течение года с момента наблюдения: медиана D-димера в этой группе составила 3,78 и 0,79 мкг/мл в группе выживших. Превышение уровня D-димера и фибриногена в 3–4 раза относительно верхней границы нормы было связано с плохим прогнозом и риском смерти от тромбозомических осложнений.

Концентрации D-димера коррелирует с концентрацией hs-TnI – биомаркера острого повреждения

миокарда и с повышенным риском смерти у пациентов в критическом состоянии [10].

Уже в одном из первых исследований, проведенных в г. Ухань, J.J. Zhang и соавт. [45] установили, что у пациентов с тяжелым COVID-19 отмечается более высокий уровень D-димера по сравнению с пациентами с более легким течением заболевания: 0,4 (0,2–2,4) и 0,2 (0,1–0,3) мкг/мл соответственно;  $p < 0,001$ . В другом исследовании H.H. Yu и соавт. [43] обнаружена сходная тенденция: концентрация D-димера составила 1,8 (0,9–4,6) мкг/мл в группе тяжелого течения и 0,5 (0,3–1,1) мкг/мл – более легкого течения;  $p < 0,001$ .

При исследовании показателей гемостаза у пациентов, поступивших в отделения интенсивной терапии, отмечалось значительное увеличение уровня D-димера. Гиперкоагуляция сопровождалась повышением концентрации фактора VIII свертывания крови, фактора Виллебранда и фибриногена [46].

F. Zhou и соавт. [47] при изучении факторов риска госпитальной летальности при помощи многофакторного регрессионного анализа пришли к выводу о том, что значение D-димера более 1 мкг/мл при поступлении является одним из факторов риска высокой внутрибольничной смертности у пациентов с COVID-19: ОШ 18,42; 95% ДИ 2,64–128,55;  $p = 0,0033$ .

В ретроспективном анализе наличия связи между параметрами коагуляции и внутрибольничной летальностью при 14-дневном наблюдении среди 183 пациентов с подтвержденным COVID-19 N. Tang и соавт. [48] показали, что уровень D-димера при поступлении был более высоким у умерших пациентов по сравнению с выжившими: 2,12 (0,77–5,27) и 0,61 (0,35–1,29) мкг/мл соответственно ( $p < 0,001$ ).

S. Cui и соавт. [49] в своей работе пришли к выводу: у пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии с тяжелой формой COVID-19, частота венозной тромбоэмболии составила 25% и была обусловлена гиперкоагуляцией, о чем свидетельствовал более высокий уровень D-димера по сравнению с пациентами без венозной тромбоэмболии (5,2 и 0,8 мкг/мл,  $p < 0,001$ ). Авторами был предложен уровень D-димера, равный 1,5 мкг/мл, в качестве порогового значения для прогнозирования развития венозной тромбоэмболии, для этого уровня чувствительность составила 85%, специфичность 88,5% и прогностическая ценность отрицательного результата 94,7% [49].

### Ангиотензин II

Ангиотензин II (angiotensin II, AT II) образуется в результате гидролиза и отщепления С-концевого дипептида от AT I при участии ACE в эндотелии сосудов легких. SARS-CoV-2 связывается с рецепторами ACE-2, ответственного за расщепление AT II до AT 1–7, а AT I до AT 1–9. AT 1–7 оказывают местное и системное сосудорасширяющее и противовоспалительное действие, усиливают диурез

и натрийурез. АТ 1–9 усиливают выработку брадикинина и оксида азота, снижают риск развития фиброза. Вирус-опосредованное снижение уровня ACE2 может увеличить концентрацию АТ II и способствовать вазоконстрикции, нарушению водно-электролитного баланса и гипервоспалительной реакции при COVID-19 [50–52].

В исследовании Y. Liu и соавт. [53] у пациентов с COVID-19 определено повышение концентрации АТ II в сыворотке крови по сравнению со здоровыми людьми, концентрация имела прямую корреляцию с объемом поражения легочной ткани и вирусной нагрузкой.

Сопутствующее экзогенно-конституциональное ожирение и метаболический синдром у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 могут способствовать увеличению количества циркулирующего АТ II и опосредованных им нежелательных влияний на ССС [54].

### Гомоцистеин

В исследовании Z. Yang и соавт. [55], представленном уже в апреле 2020 г., гомоцистеин, наряду с другими факторами, включен в число маркеров, предсказывающих прогрессирование изменений легких по данным компьютерной томографии у пациентов с COVID-19.

В систематическом обзоре группы итальянских ученых G. Carpenè и соавт. [56], опубликованном в 2022 г. и включавшем в общей сложности три исследования и 694 госпитализированных пациента с COVID-19, более высокая концентрация гомоцистеина расценена как потенциально важный маркер для прогнозирования риска прогрессирования COVID-19: средневзвешенная разница составила 1,75 мкмоль/л (95% ДИ 1,26–2,25 мкмоль/л;  $p = 0,011$ ) в пользу гомоцистеина как фактора риска неблагоприятного исхода.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

SARS-CoV-2 после попадания в организм связывается с ACE2, который экспрессируется в различных

органах и тканях, в том числе на кардиомиоцитах, приводя к развитию миокардита, нарушениям ритма. COVID-19 также ассоциирован с повреждением эндотелия сосудов, развитием тромбозов, острого коронарного синдрома, тромбоэмболическими осложнениями. В числе механизмов поражения ССС может рассматриваться гипервоспалительная реакция, лежащая в основе прогрессирования COVID-19. Поэтому, наиболее часто, именно поражение ССС ассоциировано с риском неблагоприятного исхода у пациентов с тяжелым течением COVID-19.

С самого начала пандемии COVID-19, когда наблюдалась наибольшая летальность, большое число исследований было посвящено поиску факторов риска неблагоприятных исходов. В числе этих факторов изучены маркеры повреждения миокарда.

Наибольшая прогностическая значимость в отношении прогрессирования COVID-19 и более тяжелого течения инфекции отмечена у таких биомаркеров, как высокочувствительные тропонины (hs-TnI и hs-TnT), NT-proBNP, D-димер, КФК и КФК-МВ. В отношении развития критических состояний и перевода в отделение интенсивной терапии прогностическую значимость показало определение уровня ЛДГ и ST2. Риск внутрибольничной летальности увеличивается при повышении концентрации D-димера, NT-proBNP, PTX3. Риск смерти в течение 1 года после выписки из стационара выше у пациентов с высокими значениями ST2, hs-TnI и hs-TnT при поступлении.

Таким образом, в данном обзоре определен перечень сердечно-сосудистых маркеров, показавших в исследованиях зарубежных авторов наибольшую прогностическую значимость для оценки риска развития неблагоприятных исходов у пациентов с COVID-19. На данный момент времени отмечена тенденция к снижению заболеваемости COVID-19, однако пандемия еще не закончилась и предложенные многофакторные прогностические модели, в которые включены маркеры поражения миокарда, могут применяться для улучшения исходов пациентов в ближайшем и отдаленном периодах наблюдения.

### AUTHOR CONTRIBUTION

Tatyana V. Kanaeva developed the concept and design of the study, processed the material and wrote the text. Nina A. Karoli provided scientific guidance and editing of the article. All authors approved the final version of the publication.

### ВКЛАД АВТОРОВ

Т.В. Канаева разработала концепцию и дизайн исследования, выполнила обработку материала и написание текста. Н.А. Кароли осуществляла научное руководство и редактирование статьи. Все авторы утвердили окончательную версию публикации.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lu R., Zhao X., Li J., et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020; 395: 565–574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8). PMID: 32007145
2. Wan Y., Shang J., Graham R., et al. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virol* 2020; 94: e00127–120. <https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20>. PMID: 31996437
3. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020; 181(2): 271–280. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>. PMID: 32142651
4. Mason R.J. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J*. 2020; 55(4): 2000607. <https://doi.org/10.1183/13993003.00607-2020>. PMID: 32269085

5. Ciceri F, Castagna A, Rovere-Querini P, et al. Early predictors of clinical outcomes of COVID-19 outbreak in Milan, Italy. *Clin Immunol.* 2020; 217: 108509. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108509>. PMID: 32535188
6. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020; 323(16): 1574–1581. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>. PMID: 32250385
7. Wu Z, McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020; 323(13): 1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>. PMID: 3209153333
8. Verity R, Okell L.C., Dorigatti I, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20: 669–677. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7). PMID: 32240634
9. Wang W, Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J. Med. Virol.* 2020; 92: 441–447. <https://doi.org/10.1002/jmv.25689>. PMID: 31994742
10. Guo T, Fan Y, Chen M., et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; 5(7): 811–818. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>. PMID: 32219356
11. Liu P.P., Blet A., Smyth D., Li H. The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system. *Circulation.* 2020; Jul 7; 142(1): 68–78. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549>. PMID: 32293910
12. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; Apr 30; 382(18): 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>. PMID: 32109013
13. Ibanez B., James S., Agewall S., et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with STsegment elevation of the European society of cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018; 39: 119–177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>. PMID: 28886621
14. Zagidullin N.S., Motloch L.J., Musin T.I., et al. J-waves in acute COVID-19: a novel disease characteristic and predictor of mortality? *PLoS ONE.* 2021; 16: e0257982. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257982>. PMID: 34648510
15. Mao L., Jin H., Wang M., et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020 Jun 1; 77(6): 683–690. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>. PMID: 32275288
16. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223): 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5). PMID: 31986264
17. Oudit G.Y., Kassiri Z., Jiang C., et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest.* 2009 Jul; 39(7): 618–625. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x>. PMID: 19453650
18. Zhu N., Zhang D., Wang W., et al. China novel Coronavirus investigating and research team. A Novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382(8): 727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>. PMID: 31978945
19. Xu X., Chen P., Wang J., et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci.* 2020; 63(3): 457–460. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1637-5>. PMID: 32009228
20. Gohar A., Chong J.P.C., Liew O.W., et al. The prognostic value of highly sensitive cardiac troponin assays for adverse events in men and women with stable heart failure and a preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.* 2017; 19: 1638–1647. <https://doi.org/10.1002/ehf.911>. PMID: 28849609
21. Lippi G., Lavie C.J., Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019, (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020; 63(3): 390–391. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.03.001>. PMID: 32169400
22. Santoso A., Pranata R., Wibowo A., et al. Cardiac injury is associated with mortality and critically ill pneumonia in COVID-19: a meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2021; 44: 352–357. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.052>. PMID: 32331955
23. Wang D., Hu B., Hu C., et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020. Mar 17; 323(11): 1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>. PMID: 32031570
24. Motloch L.J., Jirak P., Gareeva D., et al. Cardiovascular biomarkers for prediction of in-hospital and 1-year post-discharge mortality in patients with COVID-19 pneumonia. *Front. Med.* 9: 906665. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.906665>. PMID: 35836945
25. Zagidullin N., Motloch L.J., Gareeva D., et al. Combining novel biomarkers for risk stratification of two-year cardiovascular mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction. *J Clin Med.* 2020; 9(2): 550. <https://doi.org/10.3390/jcm9020550>.
26. Caro-Codón J., Rey J.R., Buño A., et al. Characterization of NT-proBNP in a large cohort of COVID-19 patients. *Eur J Heart Fail.* 2021 Mar; 23(3): 456–464. Epub 2021 Feb 1. <https://doi.org/10.1002/ehf.2095>. PMID: 33421281;
27. Gao L., Jiang D., Wen X.S., et al. Prognostic value of NT-proBNP in patients with severe COVID-19. *Respir Res.* 2020 Apr 15; 21(1): 83. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01352-w>. PMID: 32293449
28. Wang L., Chen F., Bai L., et al. Association between NT-proBNP Level and the severity of COVID-19 pneumonia. *Cardiol Res Pract.* 2021 Jul 8; 2021: 5537275. <https://doi.org/10.1155/2021/5537275>. PMID: 34306746
29. Izovich A., Ragusa M.A., Tortosa F., et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One.* 2020 Nov 17; 15(11): e0241955. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241955>. Erratum in: *PLoS One.* 2022 May 26; 17(5): e0269291. PMID: 33201896
30. Mo J., Liu J., Wu S., et al. Predictive role of clinical features in patients with coronavirus disease 2019 for severe disease. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2020 May 28; 45(5): 536–541. English, Chinese. <https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2020.200384>. PMID: 32879103.
31. Sheth A., Modi M., Dawson D., Dominic P. Prognostic value of cardiac biomarkers in COVID-19 infection. *Sci Rep.* 2021 Mar 2; 11(1): 4930. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84643-6>. PMID: 33654230.
32. Qin J.J., Cheng X., Zhou F., et al. Redefining cardiac biomarkers in predicting mortality of inpatients with COVID-19. *Hypertension.* 2020; 76(4): 1104–1112. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15528>. PMID: 32673499
33. Kakkar R., Lee R. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nat Rev Drug Discov.* 2008; 7: 827–840. <https://doi.org/10.1038/nrd2660>. PMID: 18827826
34. Zeng Z., Hong X.Y., Zhou H., et al. Serum soluble ST2 as a novel biomarker reflecting inflammatory status and disease severity in patients with COVID-19. *SSRN Electron J.* 2020; 14: 1619–1629. <https://doi.org/10.2217/bmm-2020-0410>. PMID: 33336592
35. Sánchez-Martel M., Rubio-Gracia J., Peña-Fresneda N., et al. Early Measurement of Blood sST2 is a good predictor of death and poor outcomes in patients admitted for COVID-19 infection. *J Clin Med.* 2021; 10: 3534. <https://doi.org/10.3390/jcm10163534>. PMID: 34441830



36. Brunetta E., Folci M., Bottazzi B., et al. Macrophage expression and prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in COVID-19. *Nat Immunol.* 2021 Jan; 22(1): 19–24. Epub 2020 Nov 18. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-00832-x>. PMID: 33208929.
37. Protti A., Meessen J., Bottazzi B., et al. Circulating pentraxin 3 in severe COVID-19 or other pulmonary sepsis. *Eur J Clin Invest.* 2021 May; 51(5): e13530. Epub 2021 Mar 13. <https://doi.org/10.1111/eci.13530>. PMID: 33660256.
38. Assandri R., Accordino S., Canetta C., et al. Long pentraxin 3 as a marker of COVID-19 severity: evidences and perspectives. *Biochem Med (Zagreb).* 2022 Jun 15; 32(2): 020901. Epub 2022 Apr 15. <https://doi.org/10.11613/BM.2022.020901>. PMID: 35464745
39. Tong M., Xiong Y., Zhu C., et al. Elevated serum Pentraxin-3 levels is positively correlated to disease severity and coagulopathy in COVID-19 patients. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2021 Jan 1; 13(1): e2021015. <https://doi.org/10.4084/MJHID.2021.015>. PMID: 33489054
40. Genç A.B., Yaylacı S., Dheir H., et al. The predictive and diagnostic accuracy of long pentraxin-3 in COVID-19 pneumonia. *Turk J Med Sci.* 2021 Apr 30; 51(2): 448–453. <https://doi.org/10.3906/sag-2011-32>. PMID: 33315349
41. Salehi S., Abedi A., Balakrishnan S., Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease (COVID-19): a systematic review of imaging findings in 919 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2020; Jul; 215(1): 87–93. Epub 2020 Mar 14. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23034>. PMID: 32174129
42. Düz M.E., Balci A., Menekşe E. D-dimer levels and COVID-19 severity: systematic review and meta-analysis. *Tuberk Toraks.* 2020 Dec; 68(4): 353–360. <https://doi.org/10.5578/tt.70351>. PMID: 33448732.
43. Yu H.H., Qin C., Chen M., et al. D-dimer level is associated with the severity of COVID-19. *Thromb Res.* 2020; 195: 219–225. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.07.047>. PMID: 32777639
44. Rostami M., Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev Hematol.* 2020 Nov; 13(11): 1265–1275. Epub 2020 Oct 12. <https://doi.org/10.1080/17474086.2020.1831383>. PMID: 32997543.
45. Zhang J.J., Dong X., Cao Y.Y. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020 Jul; 75(7): 1730–1741. <https://doi.org/10.1111/all.14238>. PMID: 32077115
46. Panigada M., Bottino N., Tagliabue P., et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit. A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(7): 1738–1742. <https://doi.org/10.1111/jth.14850>. PMID: 32302438
47. Zhou F., Yu T., Du R., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395: 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3). PMID: 32171076
48. Tang N., Li D., Wang X., et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18: 844–847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>. PMID: 32073213
49. Cui S., Chen S., Li X., et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020 Jun; 18(6): 1421–1424. <https://doi.org/10.1111/jth.14830>. Epub 2020 May 6. PMID: 32271988; PMCID: PMC7262324.
50. Tomasoni D., Italia L., Adamo M., et al. COVID-19 and heart failure: from infection to inflammation and angiotensin II stimulation. Searching for evidence from a new disease. *Eur J Heart Fail.* 2020 Jun; 22(6): 957–966. Epub 2020 Jun 24. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1871>. PMID: 32412156
51. Mendoza-Torres E., Oyarzun A., Mondaca-Ruff D., et al. ACE2 and vasoactive peptides: novel players in cardiovascular renal remodeling and hypertension. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2015; 9(4): 217–237. <https://doi.org/10.1177/1753944715597623>. PMID: 26275770
52. Qaradakhli T., Apostolopoulos V., Zulli A. Angiotensin (1-7) and alamandine: similarities and differences. *Pharmacol Res.* 2016; 111: 820–826. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.07.025>. PMID: 27456244
53. Liu Y., Yang Y., Zhang C., et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci. China Life Sci.* 2020; 63: 364–374. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1643-8>. PMID: 32048163
54. Aksoy H., Karadag A.S., Wollina U. Angiotensin II receptors: impact for COVID-19 severity. *Dermatol Ther.* 2020 Nov; 33(6): e13989. Epub 2020 Jul 27. <https://doi.org/10.1111/dth.13989>. PMID: 32645228
55. Yang Z., Shi J., He Z., et al. Predictors for imaging progression on chest CT from coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Aging (Albany NY).* 2020 Apr 10; 12(7): 6037–6048. Epub 2020 Apr 10. <https://doi.org/10.18632/aging.102999>. PMID: 32275643
56. Carpenè G., Negrini D., Henry B.M., et al. Homocysteine in coronavirus disease (COVID-19): a systematic literature review. *Diagnosis (Berl).* 2022 Jun 16; 9(3): 306–310. Epub ahead of print. <https://doi.org/10.1515/dx-2022-0042>. PMID: 35704707

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Канаева Татьяна Владимировна**✉, аспирант кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9451-9318>

**Кароли Нина Анатольевна**, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7464-826X>

**Tatyana V. Kanaeva**✉, postgraduate student, Hospital Therapy Department, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9451-9318>

**Nina A. Karoli**, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Hospital Therapy Department, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7464-826X>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author





## Предикторы исходов хирургического лечения пациентов с фармакорезистентной височной эпилепсией

И.С. Шелягин<sup>1,2,✉</sup>, П.О. Акимова<sup>2</sup>, С.Ж. Стефанов<sup>2</sup>, Р.А. Суфианов<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России  
ул. Одесская, д. 54, г. Тюмень, 625023, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России  
4-й км Червишевского тракта, д. 5, Тюмень, 625032, Россия

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»  
Минздрава России (Сеченовский Университет)  
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

### Аннотация

**Цель.** Выявить в многофакторной модели предикторы исходов хирургического лечения пациентов с фармакорезистентной височной эпилепсией.

**Материалы и методы.** В ретроспективное исследование включены 69 пациентов с фармакорезистентной височной эпилепсией, которым выполнена микрохирургическая передняя темпоральная лобэктомия. В исследование вошли 31 (45%) мужчина и 38 (55%) женщин; медиана возраста – 28 (21; 36). Исходы оценены по классификации Engel через 6, 12, 36 и 60 месяцев после хирургического лечения. Вычислены уравнения логистической регрессии, построена ROC-кривая, рассчитаны: отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ), чувствительность, специфичность, площадь под ROC-кривой (AUC).

**Результаты.** Во всех оцененных временных периодах у 88,3–93,0% пациентов исходы соответствовали классам I и II по J.Jr. Engel. Распределение пациентов по классам исходов статистически значимо не изменялось за весь период наблюдения. Предикторами положительного исхода через 6 месяцев после хирургического лечения являлись: меньшая длительность активного течения заболевания (ОШ 0,719, 95% ДИ: 0,437–0,966,  $p < 0,05$ ), отсутствие эпилептических статусов в анамнезе (ОШ 0,048, 95% ДИ: 0,002–0,472,  $p < 0,05$ ), отсутствие субдоминантных очагов ирритативной активности (ОШ 0,123, 95% ДИ: 0,012–0,845,  $p < 0,01$ ), наличие мезиального темпорального склероза (ОШ 1008, 95% ДИ: 21,59–1310851,  $p < 0,01$ ), большая протяженность хирургической резекции височной доли (ОШ 637,32, 95% ДИ: 5,431–960062,  $p < 0,05$ ) и расположение эпилептогенной зоны в височной доле субдоминантного полушария (ОШ 0,103, 95% ДИ: 0,004–0,937,  $p = 0,0532$ ). AUC составила 0,957 (0,917–0,997),  $p < 0,0001$ ; чувствительность 87,5%, специфичность 82,8%.

**Заключение.** Независимыми предикторами положительных исходов микрохирургической передней темпоральной лобэктомии у пациентов с фармакорезистентной височной эпилепсией являются: меньшая длительность активного течения заболевания, отсутствие эпилептических статусов в анамнезе заболевания, отсутствие субдоминантных очагов ирритативной активности, наличие мезиального темпорального склероза, большая протяженность хирургической резекции височной доли и расположение эпилептогенной зоны в височной доле субдоминантного полушария.

**Ключевые слова:** темпоральная лобэктомия; видео-ЭЭГ мониторинг; мезиальный темпоральный склероз; многофакторный анализ; логистическая регрессия; ROC-кривая

### Рубрики MeSH:

ЭПИЛЕПСИЯ, УСТОЙЧИВАЯ К ЛЕКАРСТВАМ – ДИАГНОСТИКА

ЭПИЛЕПСИЯ, УСТОЙЧИВАЯ К ЛЕКАРСТВАМ – ХИРУРГИЯ

ЭПИЛЕПСИЯ ВИСОЧНАЯ – ДИАГНОСТИКА

ЭПИЛЕПСИЯ ВИСОЧНАЯ – ХИРУРГИЯ

ВИСОЧНОЙ ДОЛИ ПЕРЕДНЕЙ УДАЛЕНИЕ – МЕТОДЫ

МИКРОХИРУРГИЯ

ЛЕЧЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ АНАЛИЗ

**Для цитирования:** Шелягин И.С., Акимова П.О., Стефанов С.Ж., Суфианов Р.А. Предикторы исходов хирургического лечения пациентов с фармакорезистентной височной эпилепсией. Сеченовский вестник. 2022; 13(3): 24–33. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.3.24-33>

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

**Шелягин Иван Сергеевич**, ассистент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; нейрохирург ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Адрес:** ул. Одесская, д. 54, г. Тюмень, 625023, Россия

**Тел.:** +7 (919) 954-53-81

**E-mail:** sheliaginivan@outlook.com

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

**Поступила:** 02.08.2022

**Принята:** 05.09.2022

**Дата печати:** 28.10.2022

## Predictors of surgical outcomes in patients with drug-resistant temporal lobe epilepsy

Ivan S. Shelyagin<sup>1,2,✉</sup>, Polina O. Akimova<sup>2</sup>, Stefan Zh. Stefanov<sup>2</sup>, Rinat A. Sufianov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Tyumen State Medical University  
54, Odessa str., Tyumen, 625023, Russia

<sup>2</sup> Federal Centre of Neurosurgery  
5, 4 km Chervisheskogo tract, Tyumen, 625032, Russia

<sup>3</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)  
8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

#### Abstract

**Aim.** To identify predictors of surgical outcomes in patients with drug-resistant temporal lobe epilepsy in a multivariate model.

**Materials and methods.** A retrospective study included 69 patients with drug-resistant temporal lobe epilepsy who underwent microsurgical anterior temporal lobectomy. The study included 31 (45%) men and 38 (55%) women. The median age was 28 (21; 36). Surgical treatment outcomes were assessed at 6, 12, 36, and 60 months after surgical intervention according to the Engel Epilepsy Surgery Outcome Scale. Logistic regression equations were calculated, a ROC curve was constructed, and odds ratio (OR) with 95% confidence interval (CI), sensitivity, specificity, area under the ROC curve (AUC) were calculated.

**Results.** In all assessed time periods, 88.3–93.0% of patients had outcomes consistent with Engel classes I and II. The distribution of patients by outcome classes did not change statistically significantly over the entire follow-up period. There were the following predictors of high efficacy of surgical treatment at 6 months after surgery: relatively shorter duration of active disease course (OR 0.719, 95% CI: 0.437–0.966,  $p < 0.05$ ), absence of status epilepticus (OR 0.048, 95% CI: 0.002–0.472,  $p < 0.05$ ), absence of subdominant foci of irritative activity (OR 0.123, 95% CI: 0.012–0.845,  $p < 0.01$ ), presence of mesial temporal sclerosis (OR 1008, 95% CI: 21.59–1310851,  $p < 0.01$ ), a relatively longer resection margin on the temporal lobe (OR 637.32, 95% CI: 5.43–1960062,  $p < 0.05$ ), lateralization of epileptogenic zone in subdominant hemisphere (OR 0.103, 95% CI 0.004–0.937,  $p = 0.0532$ ). AUC was 0.957 (0.917–0.997),  $p < 0.0001$ ; sensitivity 87.5%, and specificity 82.8%.

**Conclusion.** Independent predictors of the efficacy of microsurgical anterior temporal lobectomy in patients with drug-resistant temporal lobe epilepsy are the following: shorter duration of active disease course, absence of status epilepticus in the history, absence of subdominant foci, presence of mesial temporal sclerosis, a relatively longer resection margin on the temporal lobe, and lateralization of the epileptogenic zone in the temporal lobe of the subdominant hemisphere.

**Keywords:** temporal lobectomy; video-EEG monitoring; mesial temporal sclerosis; multivariate analysis; logistic regression; ROC curve

#### MeSH terms:

DRUG RESISTANT EPILEPSY – DIAGNOSIS

DRUG RESISTANT EPILEPSY – SURGERY

EPILEPSY, TEMPORAL LOBE – DIAGNOSIS  
EPILEPSY, TEMPORAL LOBE – SURGERY  
TEMPORAL LOBECTOMY – METHODS  
MICROSURGERY  
TREATMENT OUTCOME

**For citation:** Shelyagin I.S., Akimova P.O., Stefanov S.Zh., Sufianov R.A. Predictors of surgical outcomes in patients with drug-resistant temporal lobe epilepsy. Sechenov Medical Journal. 2022; 13(3): 24–33. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.3.24-33>

**CONTACT INFORMATION:**

**Ivan S. Shelyagin**, Assistant Professor, Department of Pharmacology, Tyumen State Medical University; Neurosurgeon, Federal Centre of Neurosurgery.

**Address:** 54, Odessa str., Tyumen, 625023, Russia

**Tel.:** +7 (919) 954-53-81

**E-mail:** sheliaginivan@outlook.com

**Conflict of interests.** The authors declare that there is no conflict of interests.

**Financial support.** The study was not sponsored (own resources).

**Received:** 02.08.2022

**Accepted:** 05.09.2022

**Date of publication:** 28.10.2022

**Список сокращений:**

AUC – area under the ROC Curve, площадь под ROC-кривой

ROC – receiver operating characteristic, рабочая характеристика приемника

ВЭМ – электроэнцефалография, совмещенная с видеозаписью, видео-ЭЭГ мониторинг

ДИ – доверительный интервал

MPT – магнитно-резонансная томография

МТС – мезиальный темпоральный склероз

ОШ – отношение шансов

ПЭП – противоэpileптические препараты

ФРВЭ – фармакорезистентная височная эпилепсия

ФРЭ – фармакорезистентная эпилепсия

Эпилепсия является одним из самых распространенных хронических неврологических заболеваний: так, по данным ВОЗ, активной формой эпилепсии с продолжающимися эпилептическими приступами или потребностью в приеме противоэpileптических препаратов (ПЭП) в настоящее время страдают около 50 миллионов человек по всему миру, а ежегодно диагностируются около 5 миллионов новых случаев данного заболевания<sup>1</sup>. По результатам крупномасштабного исследования, проведенного в 14 регионах Российской Федерации, стандартизированная по возрасту распространенность эпилепсии составила 3,4 человека на 1000 населения [1].

К развитию эпилепсии может привести широкий спектр причин, включающий структурные изменения головного мозга, генетическую патологию, инфекционные агенты, токсические факторы, что обуславливает возможность дебюта заболевания у лиц обоего пола в различных возрастных группах [2, 3].

Особенностью данной патологии является то, что даже при оптимальной фармакотерапии около 20–40% пациентов не могут избавиться от эпилептических приступов или значительно снизить их количе-

ство [4]. Такое течение заболевания называется фармакорезистентной эпилепсией (ФРЭ), а пациенты с ФРЭ считаются кандидатами на хирургическое лечение [5].

Наиболее часто хирургическому лечению подвергаются пациенты со структурной формой ФРЭ [6]. Установлено, что наибольшей эффективностью обладают резекционные оперативные вмешательства, которые нацелены на достижение «свободы от приступов» – полное отсутствие эпилептических приступов после хирургического лечения [7–9]. Разобщающие оперативные вмешательства имеют меньшую клиническую эффективность, нацелены на снижение частоты и тяжести эпилептических приступов и проводятся в тех случаях, когда эпилептогенный очаг невозможно удалить, например при локализации очага в пределах функциональных зон, обширности очага, двухсторонней локализации очагов, генерализованных формах эпилепсии [10–12]. При этом виде операций эпилептогенная зона продолжает оставаться в головном мозге и продуцировать патологическую активность, которая, однако, в меньшей степени передается на «здоровые» участки головного мозга, вовлекая их в патологический процесс [13,

<sup>1</sup> <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy> (дата доступа: 02.08.2022).

14]. Нейромодуляционные методы хирургического лечения эпилепсии нацелены на улучшение качества жизни пациента путем снижения частоты и тяжести эпилептических приступов в тех случаях, когда проведение иных видов оперативных вмешательств невозможно либо они оказались неэффективны [15].

Большинство взрослых пациентов, нуждающихся в хирургическом лечении, имеют фармакорезистентную височную эпилепсию (ФРВЭ) [5]. Из всех видов вмешательств наиболее часто в данной группе выполняется темпоральная лобэктомия, которая значительно снижает частоту приступов и, по данным различных авторов, позволяет достичь полного контроля над приступами у 35–80% пациентов [16, 17]. В качестве морфологического субстрата эпилептогенной активности большинство пациентов, страдающих ФРВЭ, имеют мезиальный темпоральный склероз (МТС) [18].

По данным различных исследований, влияние на исходы хирургического лечения эпилепсии могут оказывать различные факторы, такие как возраст, наличие эпилептических статусов в анамнезе, латерализация эпилептогенной зоны, наличие МТС [18–20]. Однако совместное влияние этих факторов на исходы хирургического лечения изучено недостаточно.

**Цель исследования:** изучить в многофакторной модели влияние предоперационных характеристик пациентов с ФРВЭ на исходы хирургического лечения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование (протокол одобрен на заседании локального комитета по этике), в которое включались пациенты с ФРВЭ, установленной на основании отсутствия клинического эффекта как минимум на две схемы приема ПЭП в качестве монотерапии или в комбинации в течение как минимум двух лет [5, 6]. Всем пациентам исследуемой группы было проведено предоперационное обследование и хирургическое лечение в Федеральном центре нейрохирургии (Россия, Тюмень) с 01.10.2016 по 01.03.2022.

Для включения в исследование оценены все пациенты с ФРВЭ, находившиеся на обследовании в Центре за указанный период. Исходно оценены 116 пациентов, имевшие показания для выполнения передней темпоральной лобэктомии, из них 4 отказались от оперативного лечения.

Критерии включения в исследование: возраст 18 лет и старше, подписанное информированное согласие, выставленный врачом-эпилептологом диагноз «эпилепсия» (G40), верифицированная ФРЭ, локализация эпилептогенной зоны в височной доле, выполненная передняя темпоральная лобэктомия.

Критерии не включения: наличие иных структурных, потенциально эпилептогенных изменений головного мозга; сопутствующая неврологическая

патология, потенциально влияющая на оценку исхода хирургического лечения; тяжелая соматическая патология, влияющая на течение послеоперационного периода и оценку исхода хирургического лечения; наличие злокачественных новообразований любой локализации; низкая приверженность пациента к приему ПЭП. Критерии не включения имели 43 пациента.

Всего в исследование включены 69 пациентов: 31 (45%) мужчина и 38 (55%) женщин. Медиана возраста составила 28 (21; 36) лет, различий по возрасту между мужчинами и женщинами не наблюдалось.

В рамках прехирургической диагностики все пациенты, включенные в исследование, проходили стандартный комплекс неинвазивных, а при необходимости инвазивных методов исследования специалистами мультидисциплинарной команды, в которую входили невролог-эпилептолог, нейрофизиолог, специалист лучевой диагностики, нейропсихолог, нейроофтальмолог.

Эпилептические приступы классифицировались в соответствии с рекомендациями R.S. Fisher и соавт. (ILAE, 2017) [21]. Согласно рекомендациям Международной противозепилептической лиги (ILAE 2016, 2019), для определения локализации и латерализации поражения выполнялась длительная транскраниальная электроэнцефалография, совмещенная с видеозаписью (видео-ЭЭГ мониторинг, ВЭМ), согласно рекомендациям W.O. Tatum и соавт. (ILAE 2018) [22], при необходимости проводился инвазивный ВЭМ с имплантацией субдуральных или внутримозговых электродов согласно рекомендациям P. Jayakar и соавт. (ILAE 2016) [23].

Для неинвазивной оценки МТС использовалась магнитно-резонансная томография (МРТ) согласно унифицированному МР-протоколу нейровизуализации структурных последовательностей при эпилепсии HARNES-MRI [24] на томографе Discovery MR750 (General Electric, США) с напряженностью магнитного поля 3.0 Тесла.

У пациентов с МР негативной формой эпилепсии проводилась позитронно-эмиссионная томография с 18F-фтордезоксиглюкозой, при которой определялась область гипометаболизма радиофармпрепарата, соответствующая по локализации предполагаемой эпилептогенной зоне.

Всем включенным в исследование пациентам проведена микрохирургическая передняя темпоральная лобэктомия под нейрофизиологическим контролем [25].

Оценка исходов хирургического лечения среди пациентов исследуемой группы производилась по результатам контрольного исследования через 6, 12, 36 и 60 месяцев после оперативного вмешательства с проведением осмотра неврологом-эпилептологом, ночного/суточного ВЭМ, МРТ-исследования головного мозга, нейропсихологического осмотра



с оценкой состоятельности высших психических функций.

Исходы оперативных вмешательств оценивали по классификации исходов хирургического лечения эпилепсии, предложенной J.Jr. Engel и соавт. [26].

Оценивались следующие факторы, которые потенциально могли влиять на исход: пол, возраст на момент хирургического лечения; длительность активного течения заболевания; тип наиболее характерных для пациента эпилептических приступов; среднее количество эпилептических приступов в месяц (за последние 12 месяцев); наличие эпилептических статусов в анамнезе; наличие вторичных по отношению к доминантному очагов интериктальной эпилептиформной активности в смежных либо контрлатеральных участках головного мозга по данным ВЭМ; наличие МТС по данным МРТ – МР-позитивная или МР-негативная форма; латерализация эпилептогенной зоны (доминантное/субдоминантное полушарие головного мозга); протяженность хирургической резекции височной доли, которая оценивалась по данным контрольного МРТ-исследования головного мозга в раннем послеоперационном периоде: измерение проводилось от передних отделов средней черепной ямки – проекция передней границы полюса височной доли – до задней границы резекции по линии проекции средней височной извилины.

### Статистическая обработка данных

Категориальные данные представлены как абсолютное число и доля (%) от общей численности группы. Для определения нормальности распределения непрерывных данных в группах использовали тест Шапиро – Уилка. Для признаков с нормальным распределением переменных данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения. Для групп с ненормальным распределением данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й; 75-й процентиля). При попарном сравнении признаков использовался коэффициент корреляции Пирсона и Спирмена. Для оценки независимого влияния изученных факторов вычислялись уравнения логистической регрессии, по которым строилась ROC-кривая (receiver operating characteristic, рабочая характеристика приемника), рассчитывались: отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ), чувствительность, специфичность, площадь под ROC-кривой (AUC, Area under the ROC Curve). В качестве порогового значения принят уровень значимости  $p < 0,05$ . Статистическая обработка данных производилась с помощью статистических пакетов: IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corporation, США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Исходные характеристики пациентов

Медиана длительности активной формы течения эпилепсии составила 12 (4; 20) лет, медиана возраста

дебюта заболевания – 14 (6; 22) лет. Заболевание манифестировало у 42 (61%) пациентов с фокального эпилептического приступа с последующей генерализацией в тонико-клонический, у 19 (27%) пациентов с билатерального тонико-клонического с неизвестным дебютом и у 8 (12%) с фокального моторного с нарушением осознанности. В качестве провоцирующего фактора треть пациентов отмечала высокую стрессовую нагрузку в период, предшествовавший появлению первых симптомов заболевания.

Среднее количество эпилептических приступов в месяц за 12 месяцев до хирургического лечения составило 12 (5; 28). Согласно типу эпилептических приступов пациенты были классифицированы следующим образом: у 38 (55%) наблюдались фокальные моторные приступы, из них у 32 с нарушением осознанности и у 24 с генерализацией в тонико-клонические приступы. У 25 (36%) развивались фокальные немоторные приступы, из них у 19 с нарушением осознанности и у 15 с генерализацией в тонико-клонические приступы. У 6 пациентов регистрировались билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным дебютом. Эпилептические статусы в анамнезе отмечались у 26 (38%) пациентов.

За время проведения транскраниального ВЭМ, которое составило 148 (62; 168) часов, фиксировалось в среднем 3,5 (3; 5) приступа. Установить убедительные, не противоречащие иным методам обследования, данные о локализации зоны начала приступов и зоны ирритации при использовании этого метода удалось у 40 (58%) пациентов, остальным понадобилось проведение инвазивного ВЭМ: 8 пациентам были имплантированы субдуральные электроды, 21 пациенту – внутримозговые электроды. Приступы, происходящие из правой височной доли, установлены у 38 (55%) пациентов, из левой – у 31 (45%) пациента. Вторичные, по отношению к основному очагу, участки интериктальной эпилептиформной активности в смежных либо контрлатеральных отделах головного мозга по данным ВЭМ имел 41 (59%) пациент.

По данным МРТ-исследования головного мозга у 32 (46%) пациентов был выявлен правосторонний МТС, у 26 (38%) пациентов – левосторонний МТС. У 11 (16%) пациентов изменений не выявлено, что расценивалось как МР-негативная форма эпилепсии, диагноз у всех этих пациентов подтвержден данными позитронно-эмиссионной томографии.

Средний объем резекции составил  $5,18 \pm 0,44$  сантиметра. Операционный материал всех пациентов исследуемой группы был изучен в нейроморфологической лаборатории. Морфологическая картина склероза гиппокампа 1-го типа (по ILAE) выявлена у 38 (55%) пациентов, 2-го типа у 12 (17,4%), 3-го типа у 14 (20,3%), у оставшихся 5 (7,3%) пациентов морфологическая картина расценена как глиоз при отсутствии склероза.

### Исходы хирургического лечения

Исходы лечения оценены через 6 месяцев у всех пациентов, через 12 мес. у 66 (96%), через 36 месяцев у 61 (88%) и через 60 месяцев у 43 (62%) пациентов, включенных в исследование.

Большинство пациентов – 88,3–93,0% во всех оцененных временных периодах вошли в группу с высокой эффективностью хирургии эпилепсии (классы I и II). Распределение пациентов по классам исходов статистически значимо не изменялось за весь период наблюдения (табл. 1).

При анализе пациентов с высокой эффективностью лечения за время наблюдения наблюдалась тенденция к небольшому снижению общей доли исходов класса I: с 62,3% через 6 мес. после оперативного вмешательства к 58% через 5 лет и повышению доли исходов класса II: с 26% через 6 мес. после операции к 35% через 5 лет (табл. 1).

Среди пациентов с низкой эффективностью / неэффективностью оперативного лечения (классы III и IV) за период наблюдения доля пациентов с классом III не изменялась за весь период наблюдения и составляла 5%, доля пациентов с классом IV изменялась с 7,3% через 6 мес. до 2% через 5 лет (разница статистически не значима).

### Влияние предоперационных характеристик пациентов на результаты хирургического лечения

Произведена оценка независимого влияния исследуемых исходных характеристик пациентов на исход хирургического лечения через 6 месяцев с помощью

множественной логистической регрессии. В выбранное уравнение из всех проанализированных признаков вошли пять независимых переменных с уровнем значимости  $p < 0,05$  (табл. 2).

Статистически значимыми предикторами положительного исхода хирургического лечения (по Engel классы I и II) являлись: меньшая длительность активного течения заболевания, отсутствие эпилептических статусов в анамнезе, отсутствие вторичных очагов по данным ВЭМ, наличие МТС по данным МРТ и большой объем хирургической резекции височной доли. Для одной из переменных, вошедших в уравнение, латерализация эпилептогенной зоны в пределах субдоминантного полушария – уровень значимости оказался близким к границе значимости ( $p = 0,0532$ ).

На основе выбранного уравнения построена ROC-кривая, площадь под которой – AUC – составила 0,957 (0,917–0,997),  $p < 0,0001$ ; чувствительность 87,5%; специфичность 82,8% (рис.).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство исследований, посвященных оценке резекционных оперативных вмешательств по поводу ФРЭ, сообщают об их высокой эффективности. В нашем исследовании у пациентов с ФРВЭ после темпоральной лобэктомии положительные исходы по Engel (классы I и II) достигнуты в течение года у 89% пациентов, что аналогично данным других исследовательских групп [17, 20, 27, 28].

Необходимо отметить, что в отличие от согласующихся во многих исследованиях высоких показателей

**Таблица 1. Исходы хирургического лечения эпилепсии по Engel**  
**Table 1. Epilepsy surgery outcomes according to the Engel scale**

| Исход / Outcome       | 6 месяцев / 6 months<br><i>n</i> = 69 | 12 месяцев / 12 months<br><i>n</i> = 66 | 36 месяцев / 36 months<br><i>n</i> = 61 | 60 месяцев / 60 months<br><i>n</i> = 43 | Значение <i>p</i> /<br><i>p</i> -value |
|-----------------------|---------------------------------------|---|---|---|--|
| Класс I / Class I     | 43 (62,3%)                            | 39 (59%)                                | 36 (59%)                                | 25 (58%)                                | n.s.                                   |
| A                     | 38                                    | 36                                      | 32                                      | 22                                      |  |
| B                     | 5                                     | 3                                       | 2                                       | 1                                       |  |
| C                     | 0                                     | 0                                       | 1                                       | 2                                       |  |
| D                     | 0                                     | 0                                       | 1                                       | 0                                       |  |
| Класс II / Class II   | 18 (26%)                              | 20 (30%)                                | 20 (33%)                                | 15 (35%)                                | n.s.                                   |
| A                     | 10                                    | 11                                      | 12                                      | 10                                      |  |
| B                     | 8                                     | 9                                       | 7                                       | 3                                       |  |
| C                     | 0                                     | 0                                       | 1                                       | 2                                       |  |
| D                     | 0                                     | 0                                       | 0                                       | 0                                       |  |
| Класс III / Class III | 3 (4,4%)                              | 3 (5%)                                  | 3 (5%)                                  | 2 (5%)                                  | n.s.                                   |
| A                     | 3                                     | 3                                       | 2                                       | 1                                       |  |
| B                     | 0                                     | 0                                       | 1                                       | 1                                       |  |
| Класс IV / Class IV   | 5 (7,3%)                              | 4 (6%)                                  | 2 (3%)                                  | 1 (2%)                                  | n.s.                                   |
| A                     | 2                                     | 1                                       | 0                                       | 0                                       |  |
| B                     | 2                                     | 2                                       | 1                                       | 1                                       |  |
| C                     | 1                                     | 1                                       | 1                                       | 0                                       |  |

Примечание: n.s. – not significant (не значимо).

Note: n.s. – not significant.

**Таблица 2. Переменные в уравнении логистической регрессии на положительный исход лечения через 6 месяцев (классы I и II по Engel)**

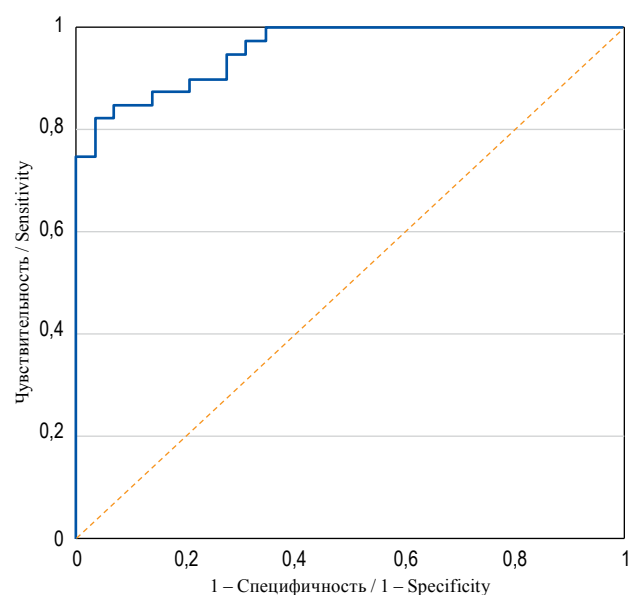
**Table 2. Variables in the logistic regression equation for a positive treatment outcome at 6 months (Engel Classes I and II)**

| Переменная / Variable  | $\beta$ | Отношение шансов / Odds Ratio | 95% доверительный интервал / 95% confidence interval | Значение p / p-value |
|--|---------|-------------------------------|--|----------------------|
| Длительность активного течения заболевания (увеличение на 1 год) / Duration of active disease course (increase by 1 year)                        | -1,027  | 0,719                         | 0,437–0,966  | 0,0431               |
| Наличие эпилептических статусов в анамнезе / History of status epilepticus   | -2,303  | 0,048                         | 0,002–0,472  | 0,0336               |
| Наличие субдоминантных очагов на ВЭМ / Subdominant foci according to video-EEG monitoring  | -7,069  | 0,123                         | 0,012–0,845  | 0,0044               |
| Наличие мезиального темпорального склероза на МРТ / Mesial temporal sclerosis according to MRI   | 4,141   | 1008                          | 21,59–1310851  | 0,0098               |
| Латерализация эпилептогенной зоны в доминантном полушарии / Lateralization of epileptogenic zone in dominant hemisphere                          | -1,994  | 0,103                         | 0,004–0,937  | 0,0532               |
| Протяженность хирургической резекции височной доли (увеличение на 1 см) / Duration of surgical resection of the temporal lobe (increase by 1 cm) | 3,116   | 637,32                        | 5,43–1960062   | 0,0189               |

Примечание: ВЭМ – электроэнцефалография, совмещенная с видеозаписью; МРТ – магнитно-резонансная томография.

Note: EEG – electroencephalography; MRI – magnetic resonance imaging.

положительных ранних исходов (1–3 года) темпоральных лобэктомий отдаленные результаты (5–10 лет) этих хирургических вмешательств изучены в небольшом числе исследований [29–31]. В нашем исследовании через 5 лет наблюдения доля пациентов с положительным исходом по Engel (классы I и II) значимо не менялась по сравнению с исходом через год и составила 93%. При этом отмечалась незначительная тенденция к снижению общей доли исходов класса I: с 62,3% через 6 мес. после оперативного вмешательства к 58% через 5 лет и повышению доли исходов класса II: с 26% через 6 мес. после операции к 35% через 5 лет. Полученные результаты могут свидетельствовать о высокой долговременной эффективности проведенного хирургического лечения в исследуемой группе пациентов.



**РИС.** ROC-кривая.

**FIG.** ROC-Curve.

Среди работ, посвященных предикторам исходов хирургического лечения ФРВЭ, не представлено убедительных данных о различиях в эффективности между мужчинами и женщинами, что согласуется с полученными нами данными. Часть проведенных исследований свидетельствуют о влиянии возраста на исход хирургического лечения [19, 32]. В проведенном нами исследовании возраст, несмотря на значимую корреляционную связь средней силы с исходом при попарном сравнении признаков, независимого влияния на исход хирургического лечения не имел. Это может объясняться прямой связью возраста с длительностью активного течения заболевания, которое и оказывает наиболее значимый эффект на исход, что показано в нашем исследовании и согласуется с данными других исследовательских групп [17, 20]. При длительном течении заболевания все большие участки головного мозга вовлекаются в «эпилептическую сеть», начиная при этом продуцировать патологическую активность и формируя дополнительные, субдоминантные по отношению к основному эпилептогенные очаги [31]. В таком случае при удалении основного доминантного эпилептогенного очага не удастся во всех случаях достичь полной «свободы от приступов». Это служит основой для рекомендаций различных авторов проводить оперативное вмешательство в первые 5 лет после установления диагноза ФРЭ.

Выявление по данным ВЭМ интериктальной эпилептиформной активности в участках головного мозга, которые явно выходят за пределы локализованной по данным прехирургического обследования эпилептогенной зоны (ипсилатеральные соседние доли головного мозга, контрлатеральные очаги), по данным С. Barba и соавт. [28] и М. Nemb и соавт. [30], также может свидетельствовать о прогнозируемой низкой эффективности планируемого хирургического

лечения. Полученные в исследовании данные подтверждают высокую степень зависимости между отсутствием субдоминантных очагов по данным ВЭМ и положительным исходом хирургического лечения.

По данным исследования М.О. Krusoff и соавт. [19], наличие эпилептических статусов в анамнезе является предиктором низкой эффективности хирургического лечения, с чем согласуются результаты нашего исследования.

МР-негативная эпилепсия ассоциирована с меньшей эффективностью оперативного вмешательства [18, 28, 30]. В представленной группе пациентов наличие МТС по данным МРТ являлось самым сильным предиктором положительного исхода хирургического лечения (ОШ 1008; 95% ДИ: 21,59–1310851;  $p = 0,0098$ ).

Исследования J. de Tisi и соавт. [20] установили зависимость исхода хирургического лечения от латерализации эпилептогенной зоны в височной доле доминантного (отрицательный исход) либо субдоминантного (положительный исход) полушария головного мозга. Сходные данные получены в нашем исследовании: уровень значимости независимого влияния данной переменной на исход хирургического лечения оказался близким к принятой границе значимости ( $p = 0,0532$ ). Это может объясняться зависимостью данной переменной от объема хирургической резекции височной доли (в доминантном или субдоминантном полушарии), которая независимо и значимо влияет на исход хирургического лечения (ОШ 637,32; 95% ДИ: 5,431–960062;  $p = 0,0189$ ).

Нам не удалось найти опубликованных данных по изучению влияния на исход хирургического лечения ФРВЭ таких характеристик, как тип характерных для пациента эпилептических приступов и средняя частота эпилептических приступов за предшествующие 12 мес. В проведенном исследовании

установлено, что статистически значимого влияния на исход эти факторы не имеют.

Ограничением нашего исследования служит оценка предикторов исходов хирургического лечения эпилепсии в многофакторном анализе только на сроке через 6 месяцев после оперативного лечения. Учитывая, что исходы по Engel на этом сроке оставались без существенных изменений и в последующий период наблюдения, можно предположить, что выявленные факторы риска действуют и в других точках наблюдения, однако это требует подтверждения в будущих исследованиях.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая эффективность хирургии ФРВЭ достигнута у 88,3–93,0% пациентов при оценке в сроки от 6 мес. до 5 лет после оперативного лечения. Независимыми предикторами положительного исхода хирургического лечения являлись: меньшая длительность активного течения заболевания, отсутствие эпилептических статусов в анамнезе, отсутствие вторичных очагов по данным ВЭМ, наличие МТС по данным МРТ, латерализация эпилептогенной зоны в субдоминантном полушарии и сравнительно больший объем хирургической резекции височной доли. Пол пациента, возраст на момент хирургического лечения, тип эпилептических приступов, среднее количество эпилептических приступов значимо не влияли на исход хирургического лечения.

Полученные данные могут быть использованы в практической медицине, в частности, позволяя на этапе прехирургической диагностики по совокупности факторов прогнозировать вероятность достижения «свободы от приступов», что может влиять на тактику лечения пациента, а также является важной информацией для принятия пациентом решения о хирургическом лечении.

## ВКЛАД АВТОРОВ

И.С. Шелягин внес основной вклад в разработку концепции и дизайна исследования, руководил процессом написания, редактирования и статистической обработки. П.О. Акимова, С.Ж. Стефанов и Р.А. Суфианов внесли равнозначный вклад в поиск литературных источников, написание и редактирование текста, статистическую обработку. Все авторы одобрили окончательный вариант статьи и готовы взять на себя ответственность за все аспекты представленной публикации.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

Ivan S. Shelyagin made the main contribution to the development of the concept and design of the study, led the process of writing, editing and statistical processing. Polina O. Akimova, Stefan Zh. Stefanov and Rinat A. Sufianov made an equal contribution to the search for literary sources, writing and editing the text, statistical processing. All authors approved the final version of the article and are ready to take responsibility for all aspects of the submitted publication.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Guekht A., Hauser W.A., Milchakova L., et al. The epidemiology of epilepsy in the Russian Federation. *Epilepsy Res.* 2010 Dec; 92(2–3): 209–218. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2010.09.011>. Epub 2010 Oct 28. PMID: 21035312.
2. Falco-Walter J. Epilepsy-Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology. *Semin Neurol.* 2020 Dec; 40(6): 617–623. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1718719>. Epub 2020 Nov 5. PMID: 33155183.
3. Pitkäänen A., Ekolle Ndode-Ekane X., Lapinlampi N., Puhakka N. Epilepsy biomarkers – Toward etiology and pathology specificity. *Neurobiol Dis.* 2019 Mar; 123: 42–58. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.05.007>. Epub 2018 May 18. PMID: 29782966.



4. Fattorusso A., Matricardi S., Mencaroni E., et al. The Pharmacoresistant Epilepsy: An Overview on Existant and New Emerging Therapies. *Front Neurol.* 2021 Jun 22; 12: 674483. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.674483>. PMID: 34239494.
5. Janmohamed M., Brodie M.J., Kwan P. Pharmacoresistance – Epidemiology, mechanisms, and impact on epilepsy treatment. *Neuropharmacology.* 2020 May 15; 168: 107790. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107790>. Epub 2019 Sep 24. PMID: 31560910.
6. Thijs R.D., Surges R., O'Brien T.J., Sander J.W. Epilepsy in adults. *Lancet.* 2019 Feb 16; 393(10172): 689–701. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32596-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32596-0). Epub 2019 Jan 24. PMID: 30686584.
7. Jobst B.C., Cascino G.D. Resective epilepsy surgery for drug-resistant focal epilepsy: a review. *JAMA.* 2015 Jan 20; 313(3): 285–293. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.17426>. PMID: 25602999.
8. Cramer S.W., McGovern R.A., Wang S.G., et al. Resective epilepsy surgery: assessment of randomized controlled trials. *Neurosurg Rev.* 2021 Aug; 44(4): 2059–2067. <https://doi.org/10.1007/s10143-020-01432-x>. Epub 2020 Nov 9. PMID: 33169227.
9. West S., Nolan S.J., Newton R. Surgery for epilepsy: a systematic review of current evidence. *Epileptic Disord.* 2016 Jun 1; 18(2): 113–121. <https://doi.org/10.1684/epd.2016.0825>. PMID: 27193634.
10. Matern T.S., DeCarlo R., Ciliberto M.A., Singh R.K. Palliative Epilepsy Surgery Procedures in Children. *Semin Pediatr Neurol.* 2021 Oct; 39: 100912. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2021.100912>. Epub 2021 Aug 19. PMID: 34620461.
11. Vaddiparti A., Huang R., Blihar D., et al. The Evolution of corpus callosotomy for epilepsy management. *World Neurosurg.* 2021 Jan; 145: 455–461. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.08.178>. Epub 2020 Sep 2. PMID: 32889189.
12. Madaan P., Gupta A., Gulati S. Pediatric epilepsy surgery: indications and evaluation. *Indian J Pediatr.* 2021 Oct; 88(10): 1000–1006. <https://doi.org/10.1007/s12098-021-03668-x>. Epub 2021 Mar 19. PMID: 33740232.
13. Graham D., Tisdall M.M., Gill D. Corpus callosotomy outcomes in pediatric patients: A systematic review. *Epilepsia.* 2016 Jul; 57(7): 1053–1068. <https://doi.org/10.1111/epi.13408>. Epub 2016 May
14. Bello-Espinosa L.E., Olavarria G. Epilepsy surgery in children. *Pediatr Clin North Am.* 2021 Aug; 68(4): 845–856. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2021.04.016>. PMID: 34247713.
15. Ryvlin P., Rheims S., Hirsch L.J., et al. Neuromodulation in epilepsy: state-of-the-art approved therapies. *Lancet Neurol.* 2021 Dec; 20(12): 1038–1047. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00300-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00300-8). Epub 2021 Oct 25. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2021 Dec; 20(12): e7. PMID: 34710360.
16. Asadi-Pooya A.A., Rostami C. History of surgery for temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2017 May; 70(Pt A): 57–60. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.02.020>. Epub 2017 Apr 12. PMID: 28410466.
17. West S., Nevitt S.J., Cotton J., et al. Surgery for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Jun 25; 6(6): CD010541. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010541.pub3>. PMID: 31237346.
18. Muhlhof W., Tan Y.L., Mueller S.G., Knowlton R. MRI-negative temporal lobe epilepsy-What do we know? *Epilepsia.* 2017 May; 58(5): 727–742. <https://doi.org/10.1111/epi.13699>. Epub 2017 Mar 7. PMID: 28266710.
19. Krucoff M.O., Chan A.Y., Harward S.C., et al. Rates and predictors of success and failure in repeat epilepsy surgery: A meta-analysis and systematic review. *Epilepsia.* 2017 Dec; 58(12): 2133–2142. <https://doi.org/10.1111/epi.13920>. Epub 2017 Oct 10. PMID: 28994113.
20. de Tisi J., Bell G.S., Peacock J.L., et al. The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study. *Lancet.* 2011 Oct 15; 378(9800): 1388–1395. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60890-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60890-8). PMID: 22000136.
21. Fisher R.S., Cross J.H., French J.A., et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017 Apr; 58(4): 522–530. <https://doi.org/10.1111/epi.13670>. Epub 2017 Mar 8. PMID: 28276060.
22. Tatum W.O., Rubboli G., Kaplan P.W., et al. Clinical utility of EEG in diagnosing and monitoring epilepsy in adults. *Clin Neurophysiol.* 2018 May; 129(5): 1056–1082. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.01.019>. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29483017.
23. Jayakar P., Gotman J., Harvey A.S., et al. Diagnostic utility of invasive EEG for epilepsy surgery: Indications, modalities, and techniques. *Epilepsia.* 2016 Nov; 57(11): 1735–1747. <https://doi.org/10.1111/epi.13515>. Epub 2016 Sep 28. PMID: 27677490.
24. Bernasconi A., Cendes F., Theodore W.H., et al. Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: A consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force. *Epilepsia.* 2019 Jun; 60(6): 1054–1068. <https://doi.org/10.1111/epi.15612>. Epub 2019 May 28. PMID: 31135062.
25. Gross R.E., Boulis N.M. Neurosurgical operative atlas: functional neurosurgery. 3d ed. New-York: Thieme/AANS, 2018. 362 p. ISBN-10: 9781626231115.
26. Engel J.Jr., Van Ness P.C., Rasmussen T.B., Ojemann L.M. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel Jr.J. (Ed.), *Surgical Treatment of the Epilepsies*, 2nd Ed. Raven Press: New York, 1993. P. 609–621. ISBN-10: 0881679887
27. Giulioni M., Marucci G., Martinoni M., et al. Seizure outcome in surgically treated drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy based on the recent histopathological classifications. *J Neurosurg. American Association of Neurological Surgeons;* 2013; 119: 37–47. <https://doi.org/10.3171/2013.3.JNS122132>. PMID: 23641822.
28. Barba C., Giometto S., Lucenteforte E., et al. Seizure outcome of temporal lobe epilepsy surgery in adults and children: A systematic review and meta-analysis. *Neurosurgery.* 2022 Nov 1; 91(5): 676–683. <https://doi.org/10.1227/neu.0000000000002094>. Epub 2022 Aug 16. PMID: 35960753
29. Mohan M., Keller S., Nicolson A., et al. The long-term outcomes of epilepsy surgery. *PLoS One.* 2018 May 16 13(5): e0196274. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196274>. PMID: 29768433.
30. Hemb M., Palmieri A., Paglioli E., et al. An 18-year follow-up of seizure outcome after surgery for temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 2013; 84: 800–805. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304038> PMID: 23408065
31. Alexandratou I., Patrikelis P., Messinis L., et al. Long-term neuropsychological outcomes following temporal lobe epilepsy surgery: An update of the literature. *Healthcare (Basel).* 2021 Sep 3; 9(9): 1156. <https://doi.org/10.3390/healthcare9091156>. PMID: 34574930; PMCID: PMC8466433.
32. Polkey C.E. Clinical outcome of epilepsy surgery. *Curr Opin Neurol.* 2004 Apr; 17(2): 173–178. <https://doi.org/10.1097/00019052-200404000-00015>. PMID: 15021245.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Шелягин Иван Сергеевич**✉, ассистент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-нейрохирург ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0877-7442>

**Акимова Полина Олеговна**, нейропсихолог ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2975-2439>

**Стефанов Стефан Живков**, заместитель главного врача по медицинской части ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6104-2103>

**Суфианов Ринат Альбертович**, ассистент кафедры нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4031-0540>

**Ivan S. Shelyagin**✉, Assistant Professor, Department of Pharmacology, Tyumen State Medical University; Neurosurgeon, Federal Center of Neurosurgery.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0877-7442>

**Polina O. Akimova**, Neuropsychologist, Federal Center of Neurosurgery.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2975-2439>

**Stefan Zh. Stefanov**, Deputy Chief Medical Officer, Federal Center of Neurosurgery.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6104-2103>

**Rinat A. Sufianov**, Assistant Professor, Department of Neurosurgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4031-0540>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



## Цитокиновый профиль зубодесневой жидкости у детей с нарушением системы иммунологического надзора

Ю.А. Козлитина<sup>1,✉</sup>, О.И. Адмакин<sup>1</sup>, Н.С. Морозова<sup>1</sup>, Н.Б. Захарова<sup>2</sup>, О.Л. Морозова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)  
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России  
ул. Большая Садовая, д. 137, г. Саратов, 410000, Россия

### Аннотация

**Цель.** Изучить цитокиновый профиль зубодесневой жидкости (ЗДЖ) у детей с ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА).

**Материалы и методы.** Обследованы 20 детей с ЮРА и 10 пациентов без соматической патологии в возрасте от 6 до 16 лет. Состояние тканей пародонта оценивалось по пародонтальным индексам: десневой индекс GI (gingival index) и индекс кровоточивости десны GBI (gingival bleeding index). Забор ЗДЖ проводили с помощью специальных бумажных абсорбирующих эндодонтических штифтов. В ЗДЖ с помощью наборов реагентов ООО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия) проводили иммуноферментный анализ определения концентрации IL-18, IL-10, IL-1 $\beta$ , IL-1RA, MCP-1, VEGF.

**Результаты.** Значение индекса GI в группе ЮРА составило  $0,31 \pm 0,10$ , в контрольной –  $0,20 \pm 0,05$  ( $p < 0,05$ ), индекса GBI –  $19,90 \pm 3,14$  и  $10,80 \pm 2,60$  соответственно ( $p < 0,05$ ), что сопровождалось более выраженной степенью воспаления тканей пародонта в группе ЮРА. Содержание в ЗДЖ IL-18 в группе ЮРА составило 6,70 (4,97–7,92) пг/мл, в контрольной – 11,25 (8,70–13,10) пг/мл, IL-1 $\beta$  – 15,30 (13,79–17,18) и 5,36 (5,32–5,54) пг/мл соответственно. Содержание IL-10 в группе ЮРА составило 3,60 (2,89–4,45) пг/мл, что было сопоставимо со значениями контрольной группы. Концентрация IL-1RA была ниже в основной группе, чем в контрольной, – 3638,5 (2397,5–4133,5) и 4951,0 (4303,0–5455,0) пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ). Общие уровни хемокинов в ЗДЖ были определены на уровне 15,65 (14,15–17,39) и 15,50 (12,80–21,20) пг/мл для MCP-1 для основной и контрольной групп соответственно и на уровне 49,60 (41,95–54,50) и 12,00 (11,00–13,00) пг/мл для VEGF.

**Заключение.** У детей с ЮРА в развитии гингивита играет роль дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов: повышенное содержание в ЗДЖ IL-1 $\beta$  – пускового фактора провоспалительных цепочек, снижение IL-1RA – противовоспалительного цитокина, повышение VEGF – маркера гипоксии.

**Ключевые слова:** десневая жидкость; цитокины; ювенильный ревматоидный артрит; пародонт; маркеры воспаления

### Рубрики MeSH:

ДЕСНЕВОЙ ЭКССУДАТ – ИММУНОЛОГИЯ

ИММУННОЙ СИСТЕМЫ РАССТРОЙСТВА – ИММУНОЛОГИЯ

ЦИТОКИНЫ – АНАЛИЗ

ИММУНОФЕРМЕНТНЫЕ МЕТОДЫ

**Для цитирования:** Козлитина Ю.А., Адмакин О.И., Морозова Н.С., Захарова Н.Б., Морозова О.Л. Цитокиновый профиль зубодесневой жидкости у детей с нарушением системы иммунологического надзора. Сеченовский вестник. 2022; 13(3): 34–44. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.3.34-44>

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

**Козлитина Юлия Александровна**, канд. мед. наук, доцент кафедры детской, профилактической стоматологии и ортодонтии Института стоматологии им. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: +7 (916) 962-91-95

E-mail: kozlitina\_yu\_a@staff.sechenov.ru

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила: 11.07.2022

Принята: 29.08.2022

Дата печати: 28.10.2022

## Cytokine profile of gingival crevicular fluid in children with impaired immunological surveillance system

Iuliia A. Kozlitina<sup>1,✉</sup>, Oleg I. Admakin<sup>1</sup>, Natalia S. Morozova<sup>1</sup>, Natalia B. Zakharova<sup>2</sup>, Olga L. Morozova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)  
8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia*

<sup>2</sup>*Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky  
137, Bolshaya Sadovaya str., Saratov, 410000, Russia*

### Abstract

**Aim.** To study the cytokine profile of the gingival crevicular fluid (GCF) in children with a juvenile rheumatoid arthritis (JRA).

**Materials and methods.** We examined 20 children with JRA and 10 patients without somatic pathology aged 6 to 16 years old. The condition of periodontal tissues was assessed by periodontal indices – gingival index GI (Loe, Silness, 1963) and gingival bleeding index GBI. Biomaterial sampling from the gingival sulcus was carried out using special endodontic absorbent paper points. Enzyme immunoassay for IL-18, IL-10, IL-1 $\beta$ , IL-1RA, MCP-1, VEGFs in the GCF was performed using the test kits of Vector-Best LLC (Novosibirsk, Russia).

**Results.** Mean GI index in the JRA group was  $0.31 \pm 0.10$  and in the control group –  $0.20 \pm 0.05$  ( $p < 0.05$ ), mean GBI index –  $19.90 \pm 3.14$  and  $10.80 \pm 2.60$  respectively ( $p < 0.05$ ), which was accompanied by a more pronounced degree of inflammation of periodontal tissues. The GCF concentration of IL-18 in the JRA group was  $6.70$  ( $4.97$ – $7.92$ ) pg/ml, in the control group –  $11.25$  ( $8.70$ – $13.10$ ) pg/ml ( $p < 0.05$ ), while the concentration of IL-1 $\beta$  was  $15.30$  ( $13.79$ – $17.18$ ) pg/ml in the JRA group and  $5.36$  ( $5.32$ – $5.54$ ) pg/ml in the control group.

The IL-10 concentration in the JRA group was  $3.60$  ( $2.89$ – $4.45$ ) pg/ml, which was comparable to the values of the control group. The concentration of IL-1RA was lower in the JRA group than in the control group:  $3638.5$  ( $2397.5$ – $4133.5$ ) pg/ml and  $4951.0$  ( $4303.0$ – $5455.0$ ) pg/ml respectively. The total GCF chemokine concentration for MCP-1 was determined at the level of  $15.65$  ( $14.15$ – $17.39$ ) pg/ml and  $15.50$  ( $12.80$ – $21.20$ ) pg/ml for the main and control groups and for VEGF –  $49.60$  ( $41.95$ – $54.50$ ) pg/ml in the JRA group and  $12.00$  ( $11.00$ – $13.00$ ) pg/ml in control group.

**Conclusion.** In children with juvenile rheumatoid arthritis, an imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines in GCF plays a role in the development of gingivitis: an increased of IL-1 $\beta$  concentration – a triggering factor of pro-inflammatory chains, a decreased concentration of IL-1RA – an anti-inflammatory cytokine, an increased concentration of VEGF – a marker of hypoxia.

**Keywords:** gingival fluid; cytokines; juvenile rheumatoid arthritis; periodontium; markers of inflammation

**MeSH terms:**

GINGIVAL CREVICULAR FLUID – IMMUNOLOGY

IMMUNE SYSTEM DISEASES – IMMUNOLOGY

CYTOKINES – ANALYSIS

IMMUNOENZYME TECHNIQUES

**For citation:** Kozlitina I.A., Admakin O.I., Morozova N.S., Zakharova N.B., Morozova O.L. Cytokine profile of gingival crevicular fluid in children with impaired immunological surveillance system. Sechenov Medical Journal. 2022; 13(3): 34–44. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.3.34-44>



## CONTACT INFORMATION:

**Iuliia A. Kozlitina**, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Pediatric, Preventive Dentistry and Orthodontics, E.V. Borovsky Institute of Dentistry, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

**Address:** 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

**Tel.:** +7 (916) 962-91-95

**E-mail:** kozlitina\_yu\_a@staff.sechenov.ru

**Conflict of interest.** The authors declare that there is no conflict of interests.

**Financial support.** The study was not sponsored (own resources).

**Received:** 11.07.2022

**Accepted:** 29.08.2022

**Date of publication:** 28.10.2022

**Список сокращений:**

GBI – gingival bleeding index, индекс кровоточивости десны

GI – gingival index score, десневой индекс

IL-10 – interleukin-10, интерлейкин 10

IL-1RA – interleukin-1 receptor antagonist, антагонист рецептора интерлейкина 1

IL-1 $\beta$  – interleukin-1 $\beta$ , интерлейкин 1 бета

IL-18 – interleukin-18, интерлейкин 18

MCP-1 – monocyte chemoattractant protein-1, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1

OHI-S – oral hygiene indices – simplified, упрощенный индекс гигиены полости рта

VEGF – vascular endothelial growth factor, васкулоэндотелиальный фактор роста

ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия

ЗДЖ – зубодесневая жидкость / GCF – gingival crevicular fluid

КПУ – кариес, пломба, удаленный зуб / DMF – decayed, missing, filled index

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

РА – ревматоидный артрит

ЮРА – ювенильный ревматоидный артрит

Современные исследования свойств и молекулярного состава зубодесневой жидкости (ЗДЖ) при воспалительных заболеваниях пародонта позволили сформулировать цитокиновую концепцию развития этого патологического процесса [1–3]. В рамках данной концепции установлено, что пародонто-патогенные бактерии индуцируют усиление продукции провоспалительных цитокинов активированными моноцитами и макрофагами, что приводит к дисбалансу между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами. Исходом каскадных межклеточных взаимодействий, регулируемых цитокинами, является активация остеокластов и резорбция костной ткани [4]. Установлено, что активация иммунного ответа на Th1-тип реагирования и снижение функциональной активности В-лимфоцитов обуславливают увеличение концентрации провоспалительных цитокинов в ЗДЖ [5].

Цитокины представляют собой малые белковые молекулы, которые секретируются различными клетками системы иммунологического надзора [6]. Они осуществляют коммуникацию между клетками, стимулируют их деление, функциональную активность и апоптоз [7]. Цитокины играют ведущую роль в координации работы врожденного и адаптивного иммунитета. Количество и тип цитокинов, секретируемых клетками, различаются

в зависимости от типа патогена, что способствует адаптации иммунной системы к ответу и определяет, будет ли он врожденным или адаптивным.

Если имеет место сбалансированность между местной стимуляцией и умеренным иммунным ответом, то доминирует иммунологический надзор и соответствующий иммунный ответ [8]. При повышении уровня колонизации ключевыми пародонтогенными бактериями происходит чрезмерная активация иммунного ответа и разрушение тканей [9].

К основным цитокинам, участвующим в воспалительной реакции и воздействующим на костную ткань, относят IL-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , интерлейкин 1 бета). Другим важным цитокином, участвующим в развитии иммунопатологического процесса, является IL-18 (interleukin-18, интерлейкин 18), который регулирует Т-хелперный тип иммунной реакции, усиливает синтез других провоспалительных цитокинов [10], в частности MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1), который регулирует процесс миграции и инфильтрации макрофагов и моноцитов [11].

К противовоспалительным цитокинам относятся: IL-1RA (interleukin-1 receptor antagonist, антагонист рецептора интерлейкина 1), блокирующий взаимодействие IL-1 $\beta$  с клеточным рецептором и препятствующий реализации его эффектов; IL-10

(interleukin-10, интерлейкин 10) – ингибитор провоспалительного цитокинового каскада, играющий ведущую роль в противовоспалительной реакции [12]. Ведущее значение в воспалительной иммунной реакции имеет VEGF (vascular endothelial growth factor, васкулоэндотелиальный фактор роста), который является многофункциональным ангиогенным цитокином [13, 14].

Следовательно, изучение механизмов и каскадов реакций в тканях пародонта при воспалении считается перспективным с точки зрения разработки новых методов и подходов к лечению гингивитов и пародонитов [15].

Разрушение тканей, сопровождающее многие хронические аутоиммунные воспалительные заболевания у детей, такие как ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА), воспалительные заболевания кишечника, анкилозирующий спондилоартрит, псориаз и астма, также регулируется иммунным ответом хозяина. Общность каскада воспалительных реакций при соматических заболеваниях и при воспалительном процессе в тканях пародонта обусловлена появлением аутоантигенных свойств у клеток и нарушением баланса цитокиновой регуляции иммунологических процессов [16]. При этом воспалительный процесс в тканях пародонта становится хроническим как следствие нарушения баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

В связи с этим одним из перспективных направлений разработки персонализированного плана лечения служит изучение патогенетических механизмов заболеваний тканей пародонта у детей с нарушением системы иммунологического надзора. Цель представленного исследования: изучить цитокиновый профиль ЗДЖ у детей с ЮРА.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено пилотное одномоментное одноцентровое исследование по определению содержания про- и противовоспалительных цитокинов и хемокинов в ЗДЖ у детей с ЮРА. Исследование одобрено локальным комитетом по этике (протокол № 4 от 15.04.2010).

Клинический этап исследования выполнялся на базе Университетской детской клинической больницы ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) с 1 марта по 30 апреля 2022 года. Нормативной базой для его выполнения был Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, № 48, ст. 6724)<sup>1</sup>.

Производился сплошной набор пациентов. Всего обследовано 30 детей с ЮРА в возрасте от 6 до 15 лет, проходивших лечение в ревматологическом

отделении. У всех пациентов диагноз «Ювенильный ревматоидный артрит» (код по международной классификации болезней 10-го пересмотра: M08.0) был установлен на основе клинико-лабораторных данных.

Критериями не включения в исследование были: наличие острого воспалительного заболевания (2 пациента), текущее ортодонтическое лечение (4 пациента); критерий исключения: решение родителей/представителей ребенка прекратить участие в исследовании на любом из его этапов (4 пациента). Таким образом, в итоговый анализ включены 20 пациентов с ЮРА, из них на момент исследования низкая активность заболевания отмечена у 5 (25%), средняя активность – у 12 (60%), высокая – у 3 (15%) детей. Большая часть пациентов – 14 (70%) в качестве базисной терапии получала генно-инженерную биологическую терапию (ГИБТ), все пациенты получали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

В контрольную группу были включены 10 пациентов в возрасте от 9 до 16 лет, не имевших ЮРА и проходивших стоматологическое обследование на кафедре детской, профилактической стоматологии и ортодонтии Института стоматологии имени Е.В. Боровского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) в сроки набора группы исследования. Критериями не включения были: ортодонтическое лечение, местные или системные острые/хронические заболевания.

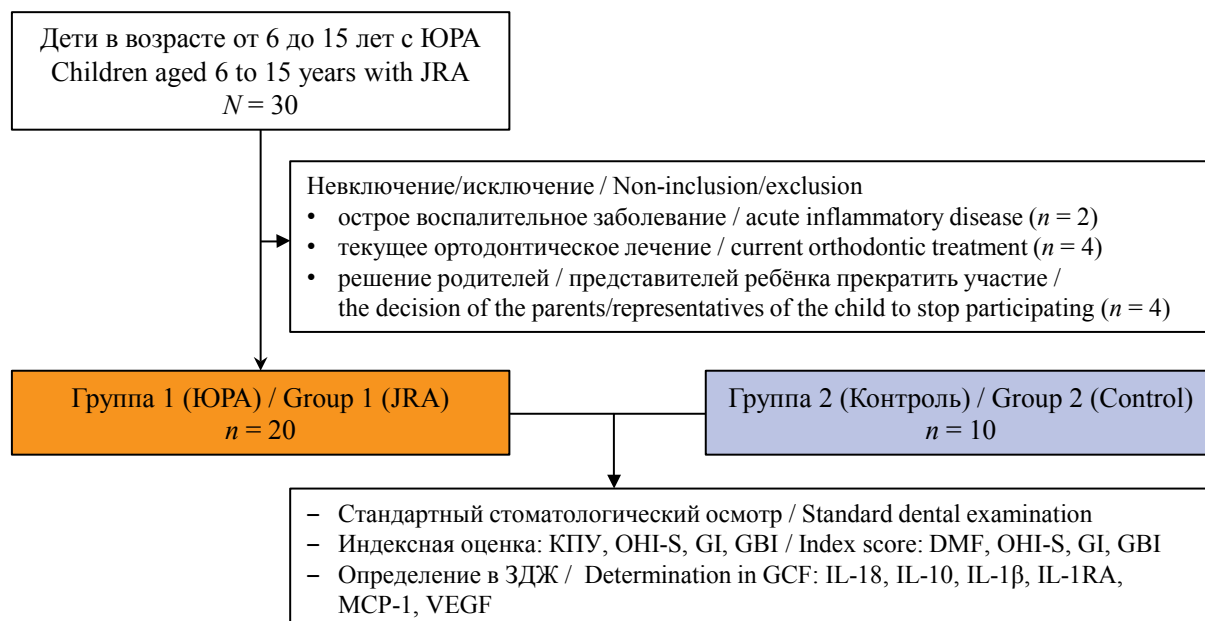
Обязательным условием включения детей в группу исследования и контроля было наличие подписанного информированного согласия родителем или официальным представителем ребенка.

Стоматологическое обследование детей проводили по стандартной схеме, включающей данные анамнеза, объективного внешнего и внутривидевого обследования. Индекс интенсивности кариеса определялся суммой постоянных зубов с кариозными полостями, пломбами и числом удаленных зубов (индекс КПУ). При значениях КПУ 0–1,1 уровень интенсивности кариеса определялся как очень низкий, 1,2–2,6 – низкий, 2,7–4,4 – средний, 4,5–6,5 – высокий и 6,6 и выше – очень высокий.

Упрощенный индекс оценки гигиены – ОНІ-S (Oral Hygien Indices – Simplified) по методу J.C Green, J.K. Vermillion определяли, окрашивая 6 индексных зубов. Уровень гигиены по индексу ОНІ-S оценивали по следующим критериям: 0–0,6 балла – хороший уровень гигиены, 0,7–1,8 – удовлетворительный, 1,9–2,5 – неудовлетворительный, более 2,6 – плохой.

Десневой индекс GI (gingival index) по Н. Silness и J. Löe, который позволяет определить локализацию и тяжесть течения гингивита, определяли с помощью

<sup>1</sup> <https://minzdrav.gov.ru/documents/7025> (дата обращения: 19.08.2022).



**РИС. 1.** Схема исследования.

**FIG. 1.** Scheme of the study.

Примечание: ЮРА – ювенильный ревматоидный артрит; КПУ – кариес, пломба, удаленный зуб; ЗДЖ – зубодесневая жидкость; GBI – gingival bleeding index, индекс кровоточивости десны; GI – gingival index score, десневой индекс; OHI-S – oral hygiene indices – simplified, упрощенный индекс гигиены полости рта.

Note: JRA – juvenile rheumatoid arthritis; DMF – decayed, missing, filled index; GCF – gingival crevicular fluid; GBI – gingival bleeding index; GI – gingival index score; OHI-S – oral hygiene indices – simplified.

зондирования десны в области индексных зубов пародонтальным зондом. Степень тяжести гингивита определяли по критериям: 0,1–1,0 балла – легкая, 1,1–2,0 – средняя, 2,1–3,0 – тяжелая степень. Выраженность кровоточивости десны оценивали по индексу кровоточивости десен GBI (Gingival Bleeding Index) по J. Ainamo и I. Bay. Если кровотечение происходило в течение 10 секунд, регистрировался положительный результат и записывалось количество положительных участков, которое затем выражалось в процентах от количества обследованных участков.

Для забора ЗДЖ использовали общепринятый метод: изначально участок десны очищали от налета и высушивали с помощью стерильных ватных валиков. Получение жидкости из зубодесневой борозды проводили с помощью специальных бумажных абсорбирующих эндодонтических штифтов (Absorbent Paper Points, размер 25, President Dental, Германия), которые удобны для погружения в зубодесневую борозду. Материал данных штифтов представляет собой бумагу, обладающую высокой абсорбирующей способностью и не содержащую примеси. С помощью пинцета штифты погружали в зубодесневую борозду центрального правого резца в течение 1–2 минут для пропитывания ЗДЖ, далее штифт погружали в пробирку типа Eppendorff (Eppendorf Austria GmbH), содержащую 1 мл раствора хлорида натрия с 0,2% биоцида ProClin серии 300. Пробирки встряхивали

с помощью центрифуги-вортекс CM 70M-07 (ELMI, Латвия) в течение 10 минут. В результате получали образцы ЗДЖ с разведением 1:100. Их замораживали при  $-80^{\circ}\text{C}$  и хранили до проведения анализа.

В образцах ЗДЖ с помощью набора реагентов для иммуноферментного анализа ООО «Вектор-Бест» (Российская Федерация, Новосибирск) определяли концентрацию IL-18, IL-10, IL-1 $\beta$ , IL-1RA, MCP-1, VEGF.

### Статистическая обработка данных

Данные представлены как абсолютное число пациентов и процент от общей численности группы. Для определения нормальности распределения непрерывных данных в группах использовали тест Шапиро – Уилка. Для признаков с нормальным распределением переменных данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения, при сравнении групп использовался *t*-критерий Стьюдента. Признаки с ненормальным распределением представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й; 75-й процентиля), при сравнении таких признаков между группами использовали непараметрический критерий Уилкоксона. В качестве порогового значения принят уровень значимости  $p < 0,05$ . Статистическая обработка данных производилась с помощью статистических пакетов: IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corporation, США) и MedCalc v.16.8.4. (MedCalc Software Ltd, Бельгия).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

## Характеристики групп по гигиеническому состоянию полости рта

Группа детей с ЮРА была сопоставима по возрасту и полу с контрольной группой.

Были выявлены существенные различия в стоматологическом статусе детей. Так, у детей с ЮРА индекс КПУ был выше, чем аналогичный показатель в контроле. Удовлетворительная или хорошая гигиена полости рта отмечена у 55% пациентов в группе ЮРА и 90% в контроле. Эти данные подтверждены индексной оценкой ОНI-S: установлено повышение данного индекса в группе пациентов с ЮРА (табл. 1).

Состояние тканей пародонта, оцениваемое по пародонтальным индексам, выявило, что значение индексов GI и GBI в группе пациентов с ЮРА было статистически значимо выше, чем в группе контроля (табл. 1). Средняя и тяжелая степень гингивита отмечена у 90% детей с ЮРА, в группе контроля только у 20% детей выявлена средняя степень гингивита, у остальных – легкая.

## Концентрация цитокинов в зубодесневой жидкости

Анализ содержания провоспалительных цитокинов в ЗДЖ показал более низкое содержание IL-18 – 6,70 (4,97–7,92) пг/мл в группе ЮРА по сравнению с контролем – 11,25 (8,70–13,10) пг/мл ( $p < 0,05$ ). Концентрация IL-1 $\beta$  была повышена – 15,30 (13,79–17,18) пг/мл в группе пациентов с ЮРА по сравнению с контрольной 5,36 (5,32–5,54) пг/мл ( $p < 0,05$ ) (рис. 2А, В).

При анализе содержания противовоспалительных цитокинов были получены следующие данные: содержание IL-10 в группе ЮРА 3,60 (2,89–4,45) пг/мл, в контрольной группе – 1,90 (1,54–3,10) пг/мл (различия статистически не значимы). Концентрация другого противовоспалительного цитокина, IL-1RA, была ниже в группе пациентов с ЮРА, чем в контроле: 3638,5 (2397,5–4133,5) и 4951,0 (4303,0–5455,0) пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ). (рис. 2С, D).

Содержание MCP-1 в ЗДЖ не имело значимых различий в группах: 15,65 (14,15–17,39) и 15,50 (12,80–21,20) пг/мл соответственно. Одновременно

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов в группах 1 и 2

Table 1. Initial characteristics of the patients in group 1 and 2

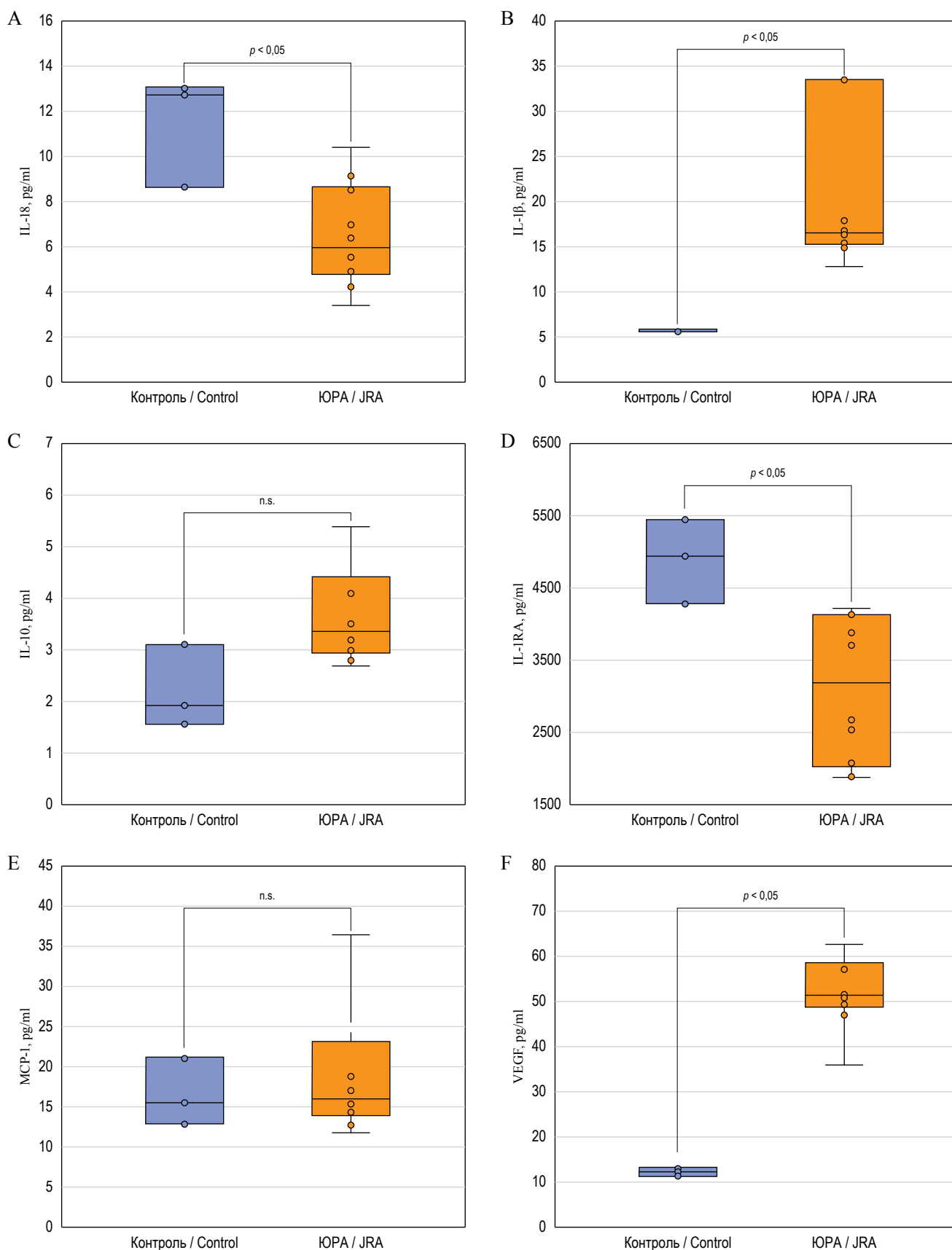
| Параметр / Parameter                                   | Группа 1 / Group 1 (ЮРА / JRA) | Группа 2 / Group 2 (Контроль / Control) | Значение $p$ / $p$ value |
|--|--------------------------------|---|--------------------------|
| Девочки / Girls  | 8 (40)                         | 4 (40)                                  | n.s.                     |
| Мальчики / Boys  | 12 (60)                        | 6 (60)                                  | n.s.                     |
| Возраст, годы / Age, years                             | 11,40 $\pm$ 2,11               | 12,80 $\pm$ 2,40                        | n.s.                     |
| КПУ, баллы / DMF, score                                | 5,55 $\pm$ 2,01                | 1,90 $\pm$ 0,60                         | <0,05                    |
| Уровень интенсивности кариеса / Dental caries severity |                                |   |                          |
| очень низкий / very low                                |                                | 5 (50)                                  |                          |
| низкий / low   |                                | 4 (40)                                  |                          |
| средний / average                                      | 9 (45)                         | 1 (10)                                  | <0,001                   |
| высокий / high   | 7 (35)                         |   |                          |
| очень высокий / very high                              | 4 (20)                         |   |                          |
| ОHI-S, баллы / score                                   | 1,20 $\pm$ 0,66                | 0,55 $\pm$ 0,22                         | <0,05                    |
| GI, баллы / score                                      | 0,31 $\pm$ 0,07                | 0,20 $\pm$ 0,06                         | <0,05                    |
| GBI, баллы / score                                     | 19,9 $\pm$ 4,5                 | 10,8 $\pm$ 3,7                          | <0,05                    |
| Степень гингивита / Grade of gingivitis                |                                |   |                          |
| легкая / mild  | 2 (10)                         | 8 (80)                                  |                          |
| средняя / average                                      | 12 (60)                        | 2 (20)                                  | <0,001                   |
| тяжелая / severe                                       | 6 (30)                         |   |                          |
| Уровень гигиены полости рта / Oral hygiene level       |                                |   |                          |
| хорошая / good   | 7 (35)                         | 5 (50)                                  |                          |
| удовлетворительная / satisfactory                      | 4 (20)                         | 4 (40)                                  |                          |
| неудовлетворительная / unsatisfactory                  | 8 (40)                         | 1 (10)                                  | n.s.                     |
| плохая / bad   | 1 (5)                          |   |                          |

Примечание: данные представлены как абсолютное число пациентов и доля (%) от общей численности в группе либо как среднее значение и стандартное отклонение.

КПУ – кариес, пломба, удаленный зуб; ОHI-S – упрощенный индекс гигиены полости рта; GI – десневой индекс; GBI – индекс кровоточивости десны; n.s. – не значимо.

Note: data are presented as an absolute number of patients and a share (%) of the total number in the group; or as an average and standard deviation. DMF – decayed, missing, filled index; ОHI-S – oral hygiene indices – simplified; GI – gingival index score; GBI – gingival bleeding index; n.s. – not significant.





**РИС. 2.** Уровень содержания провоспалительных, противовоспалительных цитокинов и хемокинов в зубодесневой жидкости.

**FIG. 2.** The level of proinflammatory, anti-inflammatory cytokines and chemokines in the gingival crevicular fluid.

с этим концентрация VEGF в группе ЮРА была в несколько раз выше по сравнению с контролем: 49,60 (41,95–54,50) и 12,00 (11,00–13,00) пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ) (рис. 2Е, F).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании отмечена тенденция к увеличению тяжести заболеваний пародонта у детей с ЮРА: у 18 (90%) пациентов выявлен гингивит средней или тяжелой степени, отмечено повышение индекса GI и GBI, что согласуется с данными ряда авторов [17, 18].

В ЗДЖ пациентов с ЮРА установлен дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов. Так, уровень провоспалительного IL-18 был ниже, в то время как содержание IL-1 $\beta$  выше, чем в контроле. Следует отметить, что концентрация MCP-1 в исследуемой группе не отличалась от контрольной. Одновременно отмечено снижение содержания противовоспалительного IL-1RA в ЗДЖ пациентов с ЮРА, тогда как содержание IL-10 имело тенденцию к повышению по сравнению с контрольной группой. Концентрация VEGF в ЗДЖ была статистически значимо выше у пациентов с ЮРА.

Причины и механизмы прогрессирования гингивита при ЮРА до настоящего времени до конца не установлены. Содержание провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как IL-18 и MCP-1, в ЗДЖ значимо не отличалось от данных контрольной группы, что, возможно, связано с терапией основного заболевания – с применением НПВП и ГИБТ, непосредственно подавляющих продукцию ряда основных провоспалительных цитокинов. Некоторые авторы считают, что НПВП снижают активность иммунных клеток, поэтому при прекращении их фармакологического действия иммунные клетки повторно активируются [19]. М. Natiroğlu и соавт. [20] установили, что у взрослых пациентов, принимающих анти-В-клеточную терапию, понижается уровень IL-1 $\beta$  в ЗДЖ, что позволяет предположить, что лечение ревматоидного артрита (РА) может изменять биохимические параметры ЗДЖ. Такие же выводы приводятся В. Cetinkaya и соавт. [21] при изучении концентрации в ЗДЖ таких цитокинов, как IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-10 и TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , фактор некроза опухоли альфа): иммунологическая оценка не выявила статистически значимых различий в уровнях провоспалительных и противовоспалительных цитокинов между пациентами с РА и контролем. При этом в ряде других исследований было обнаружено, что концентрации IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-10, матричной металлопротеиназы-8, -13 и TNF- $\alpha$  в ЗДЖ были выше у пациентов с РА, чем в контроле. Так, В. Асаг и соавт. [22] выявили повышенный

уровень противовоспалительного цитокина IL-10 на фоне ГПБТ пациентов с ЮРА.

Ряд исследователей считает важным определение IL-1 $\beta$  и IL-18 в ЗДЖ, так как их содержание прямо коррелирует с наличием ряда пародонтопатогенных бактерий, таких как *F. nucleatum*, *C. rectus*, *P. micros* и *S. intermedius*. Так, у детей с ЮРА L.A. Miranda и соавт. [23] были выявлены повышенные уровни IL-1 $\beta$  и IL-18 в сыворотке, что коррелировало с изменением микробиоты в ЗДЖ. Эти же авторы указывают, что начинающаяся потеря прикрепления, наблюдаемая у детей с ЮРА, может быть связана с измененной системной воспалительной реакцией [23]. При этом цитокины, продуцируемые клетками организма хозяина, играют важную роль в патогенезе как РА, так и заболеваний тканей пародонта. Так, в исследовании F.Y. Bozkurt [24] у пациентов с сочетанием этих заболеваний уровень IL-10 был значительно выше, чем в контроле. Наши данные согласуются с этим исследованием: отмечена тенденция к повышению IL-10 в группе детей с ЮРА.

При развитии хронического воспаления в тканях пародонта развивается гипоксия, которая активирует секрецию резидентными и воспалительными макрофагами различных цитокинов, регулирующих процесс ангиогенеза (например, VEGF) [13]. Таким образом, повышенный уровень VEGF в ЗДЖ у детей с ЮРА может быть маркером гипоксии в тканях пародонта.

Наше исследование имело ряд ограничений, связанных с небольшим объемом выборки и разной степенью активности заболевания у пациентов с ЮРА.

Выявление цитокиновых маркеров и предикторов воспаления, в том числе и аутовоспаления, в ЗДЖ у детей с нарушениями системы иммунологического надзора (например, при ЮРА) является перспективным направлением научных исследований, таким, как и исследование влияния цитокинов на культуральные макрофаги ротовой жидкости, изучение взаимосвязи микробиоты полости рта с изменениями уровня цитокинов ЗДЖ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в развитии гингивита у детей с ЮРА играет роль дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов. Установлено повышенное содержание в ЗДЖ IL-1 $\beta$ , который является триггером всех провоспалительных цепочек, снижение IL-1RA – противовоспалительного цитокина, повышение VEGF – маркера гипоксии. Изучение цитокинового профиля ЗДЖ уточняет механизмы развития иммуновоспалительной реакции в тканях пародонта, требует дальнейшего изучения и перспективно в выборе персонализированного подхода к терапии.

## ВКЛАД АВТОРОВ

О.Л. Морозова и О.И. Адмакин разработали основную концепцию и дизайн исследования, а также проводили редактуру статьи. Ю.А. Козлитина и Н.Б. Захарова выполняли экспериментальную часть, отбирали и анализировали биоматериал, осуществляли лабораторные исследования. Н.С. Морозова интерпретировала полученные лабораторные данные, а также написала основную часть финальной версии статьи. Все авторы утвердили окончательную версию публикации.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

Olga L. Morozova and Oleg I. Admakin developed the basic concept and design of the study, edited the article. Iuliia A. Kozlitina and Natalia B. Zakharova performed the experimental part, collected and analyzed the biomaterial, carried out laboratory studies. Natalia S. Morozova interpreted the obtained laboratory data and also wrote the main part of the final version of the article. All authors have approved the final version of the publication

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Захватов А. Н., Хайдар Д. А., Тарасова Т. В. и др.* Динамика показателей цитокинового профиля при экспериментальном пародонтите. Вестник «Биомедицина и социология». 2022; 7(3): 43–47. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2618-8783-2022-7-3>. EDN: RCTWGI.
2. *Buduneli N., Kinane D.F.* Host-derived diagnostic markers related to soft tissue destruction and bone degradation in periodontitis. J Clin Periodontol. 2011 Mar; 38 Suppl 11: 85–105. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01670.x>. PMID: 21323706.
3. *Liu J., Dan R., Zhou X., et al.* Immune senescence and periodontitis: From mechanism to therapy. J Leukoc Biol. 2022 Nov; 112(5): 1025–1040. <https://doi.org/10.1002/JLB.3MR0822-645RR>. Epub 2022 Oct 11. PMID: 36218054.
4. *Царев В.Н., Николаева Е.Н., Ипполитов Е.В., Царева Т.В.* Экспрессия цитокинов пародонтального кармана и зубодесневой борозды у пациентов после внутрикостной дентальной имплантации и при развитии периимплантитов. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2012; 6: 110–114.
5. *Островская Л.Ю., Захарова Н.Б., Могила А.П. и др.* Изменение баланса цитокинов в десневой жидкости при заболеваниях пародонта и его значение для прогнозирования регенераторных нарушений в тканях пародонта. Саратовский научно-медицинский журнал. 2014; 10(3).
6. *Базарный В.В., Полушина Л.Г., Сементцова Е.А.* Являются ли салюварные цитокины семейства ИЛ-1 биомаркерами хронического пародонтита? Проблемы стоматологии. 2020; 16(3): 18–22. <https://doi.org/10.18481/2077-7566-2020-16-3-18-22>. EDN XGKUTY.
7. *Супрун Е.Н.* Динамика иммунного ответа. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2014; 37(2): 35–40. EDN: WXBOCR.
8. *Ганковская Л.В., Хелминская Н.М., Молчанова Е.А., Сви-тич О.А.* Роль факторов врожденного иммунитета в патогенезе пародонтита. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2016; 2: 100–107. EDN: ZRJCU.
9. *Исамулаева А.З., Спицына А.В., Магомедов Ш.Ш. и др.* Значимость цитокиновой регуляции в патогенезе заболеваний полости рта. Современные проблемы науки и образования. 2014; 6. EDN: TGQTNV.
10. *Насонов Е.Л., Авдеева А.С.* Интерлейкин 18 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях и COVID-19. Научно-практическая ревматология. 2022; 60(2): 195–204. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-195-204>. EDN EBRJCP.
11. *Singh S., Anshita D., Ravichandiran V.* MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. Int Immunopharmacol. 2021 Dec; 101 (Pt B): 107598. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107598>. Epub 2021 May 20. PMID: 34233864; PMCID: PMC8135227.
1. *Zakhvatov A.N., Khaidar D.A., Tarasova T.V., et al.* Dynamics of cytokine profile indicators in experimental periodontitis. Bulletin of Biomedicine and sociology. 2022; 7(3): 43–47 (In Russian). <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2618-8783-2022-7-3>. EDN: RCTWGI.
2. *Buduneli N., Kinane D.F.* Host-derived diagnostic markers related to soft tissue destruction and bone degradation in periodontitis. J Clin Periodontol. 2011 Mar; 38 Suppl 11: 85–105. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01670.x>. PMID: 21323706.
3. *Liu J., Dan R., Zhou X., et al.* Immune senescence and periodontitis: From mechanism to therapy. J Leukoc Biol. 2022 Nov; 112(5): 1025–1040. <https://doi.org/10.1002/JLB.3MR0822-645RR>. Epub 2022 Oct 11. PMID: 36218054.
4. *Tsarev V.N., Nikolaeva E.N., Ippolitov E.V., Tsareva T.V.* Expression cytokines of the periodontal pocket and dentoalveolar sulcus in patients after intraosseous dental implantation and with the development of periimplantitis. Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology. 2012; 6: 110–114 (In Russian).
5. *Ostrovskaya L.Yu., Zakharova N.B., Mogila A.P., et al.* Changes in cytokine balance in gingival fluid in periodontal diseases and its significance for predicting regenerative disorders in periodontal tissues. Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2014; 10(3) (In Russian).
6. *Bazarny V.V., Polushina L.G., Sementsova E.A.* Are salivary cytokines of the il-1 family biomarkers of chronic periodontitis? Problems of dentistry. 2020; 16(3): 18–22 (In Russian). <https://doi.org/10.18481/2077-7566-2020-16-3-18-22>. EDN XGKUTY.
7. *Suprun E.N.* Dynamics of the immune response. Allergy and immunology in pediatrics. 2014; 37(2): 35–40 (In Russian). EDN: WXBOCR.
8. *Gankovskaya L.V., Helminskaya N.M., Molchanova E.A., Svitich O.A.* The role of factors of innate immunity in the pathogenesis of periodontitis. Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology. 2016; 2: 100–107 (In Russian). EDN: ZRJCU.
9. *Isamulayeva A.Z., Spitsyna A.V., Magomedov Sh.Sh., et al.* The significance of cytokine regulation in the pathogenesis of oral diseases. Modern problems of science and education. 2014; 6. EDN: TGQTNV.
10. *Nasonov E.L., Avdeeva A.S.* Interleukin 18 in Immune-mediated rheumatic diseases and COVID-19. Rheumatology Science and Practice. 2022; 60(2): 195–204 (In Russian). <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-195-204>. EDN EBRJCP.
11. *Singh S., Anshita D., Ravichandiran V.* MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. Int Immunopharmacol. 2021 Dec; 101 (Pt B): 107598. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107598>. Epub 2021 May 20. PMID: 34233864; PMCID: PMC8135227.

- 12 Szabo Y.Z., Burns C.M., Lantrip C. Understanding associations between rumination and inflammation: A scoping review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022 Apr; 135: 104523. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104523>. Epub 2022 Jan 5. PMID: 34998832; PMCID: PMC8957598.
- 13 Ерокина Н.Л., Лепилин А.В., Миронов А.Ю. и др. Роль цитокинов, хемокинов и факторов роста в заживлении лунок удаленных зубов. *Пародонтология.* 2021; 26(1): 58–63. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2021-26-1-58-63>. EDN: XWTMAN.
- 14 Яковлев В.В., Бадаева А.В., Иванова Е.И. и др. VEGF-C – биомаркер повреждения почек при экспериментальной интраабдоминальной гипертензии. *Сеченовский вестник.* 2020; 11(3): 47–56. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.3.47-56>. EDN: TYZVZK.
- 15 Журбенко В.А. Роль соматической патологии в развитии заболеваний тканей пародонта. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2016; 1(1): 92. EDN: VJFXAV.
- 16 Bansal M., Rastogi S., Vineeth N.S. Influence of periodontal disease on systemic disease: inversion of a paradigm: a review. *J Med Life.* 2013 Jun 15; 6(2): 126–130. Epub 2013 Jun 25. PMID: 23904870.
- 17 Leksell E., Ernberg M., Magnusson B., Hedenberg-Magnusson B. Intraoral condition in children with juvenile idiopathic arthritis compared to controls. *Int J Paediatr Dent.* 2008 Nov; 18(6): 423–433. <https://doi.org/10.1111/j.1365-263X.2008.00931.x>. Epub 2008 Jul 4. PMID: 18637044.
- 18 Potempa J., Mydel P., Koziel J. The case for periodontitis in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2017 Oct; 13(10): 606–620. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.132>. Epub 2017 Aug 24. PMID: 28835673.
- 19 Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Кукес И.В. и др. Современные знания о воспалительных заболеваниях различной локализации и этиологии: новые возможности фармакотерапии. *Фарматека.* 2020; 27(14): 37–46. <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2020.14.37-46>. EDN: QTKQGQ.
- 20 Hatipoğlu M., Daltaban Ö., Uğur S., et al. B cell depletion in patients with rheumatoid arthritis is associated with reduced IL-1β in GCF. *Clin Oral Investig.* 2022 Jun; 26(6): 4307–4313. <https://doi.org/10.1007/s00784-022-04378-0>. Epub 2022 May 17. PMID: 35578115.
- 21 Cetinkaya B., Guzeldemir E., Ogus E., Bulut S. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and patients with chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2013 Jan; 84(1): 84–93. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.110467>. Epub 2012 Mar 13. PMID: 22414257.
- 22 Acar B., Demir S., Özşin-Özler C., et al. Evaluation of periodontal status and cytokine response in children with familial Mediterranean fever or systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Oral Investig.* 2022 Oct 5. <https://doi.org/10.1007/s00784-022-04730-4>. Epub ahead of print. PMID: 36197547.
- 23 Miranda L.A., Fischer R.G., Sztajn bok F.R., et al. Increased interleukin-18 in patients with juvenile idiopathic arthritis and early attachment loss. *J Periodontol.* 2005 Jan; 76(1): 75–82. <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.1.75>. PMID: 15830640.
- 24 Bozkurt F.Y., Yetkin Ay Z., Berker E., et al. Anti-inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid in patients with periodontitis and rheumatoid arthritis: a preliminary report. *Cytokine.* 2006 Aug; 35(3-4): 180–185. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2006.07.020>. Epub 2006 Sep 18. PMID: 16982199.
- 12 Szabo Y.Z., Burns C.M., Lantrip C. Understanding associations between rumination and inflammation: A scoping review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022 Apr; 135: 104523. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104523>. Epub 2022 Jan 5. PMID: 34998832; PMCID: PMC8957598.
- 13 Erokin N.L., Lepilin A.V., Mironov A.Yu., et al. The role of cytokines, chemokines and growth factors in extraction socket healing. *Parodontologiya.* 2021; 26(1): 58–63 (In Russian). <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2021-26-1-58-63>. EDN: XWTMAN.
- 14 Iakovlev V.V., Badaeva A.V., Ivanova E.I., et al. VEGF-C – a biomarker of renal injury in the experimental model of intra-abdominal hypertension. *Sechenov Medical Journal.* 2020; 11(3): 47–56 (In Russian). <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.3.47-56>. EDN: TYZVZK.
- 15 Zhurbenko V.A. The role of somatic pathology in the development of periodontal tissue diseases. *International Journal of Applied and Fundamental Research.* 2016; 1(1): 92 (In Russian). EDN: VJFXAV.
- 16 Bansal M., Rastogi S., Vineeth N.S. Influence of periodontal disease on systemic disease: inversion of a paradigm: a review. *J Med Life.* 2013 Jun 15; 6(2): 126–130. Epub 2013 Jun 25. PMID: 23904870.
- 17 Leksell E., Ernberg M., Magnusson B., Hedenberg-Magnusson B. Intraoral condition in children with juvenile idiopathic arthritis compared to controls. *Int J Paediatr Dent.* 2008 Nov; 18(6): 423–433. <https://doi.org/10.1111/j.1365-263X.2008.00931.x>. Epub 2008 Jul 4. PMID: 18637044.
- 18 Potempa J., Mydel P., Koziel J. The case for periodontitis in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2017 Oct; 13(10): 606–620. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.132>. Epub 2017 Aug 24. PMID: 28835673.
- 19 Poryadin G.V., Salmasi Zh.M., Kukes I.V., et al. Modern knowledge about inflammatory diseases of various localization and etiology: new possibilities of pharmacotherapy. *Farmateka.* 2020; 27(14): 37–46 (In Russian). <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2020.14.37-46>. EDN: QTKQGQ.
- 20 Hatipoğlu M., Daltaban Ö., Uğur S., et al. B cell depletion in patients with rheumatoid arthritis is associated with reduced IL-1β in GCF. *Clin Oral Investig.* 2022 Jun; 26(6): 4307–4313. <https://doi.org/10.1007/s00784-022-04378-0>. Epub 2022 May 17. PMID: 35578115.
- 21 Cetinkaya B., Guzeldemir E., Ogus E., Bulut S. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and patients with chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2013 Jan; 84(1): 84–93. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.110467>. Epub 2012 Mar 13. PMID: 22414257.
- 22 Acar B., Demir S., Özşin-Özler C., et al. Evaluation of periodontal status and cytokine response in children with familial Mediterranean fever or systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Oral Investig.* 2022 Oct 5. <https://doi.org/10.1007/s00784-022-04730-4>. Epub ahead of print. PMID: 36197547.
- 23 Miranda L.A., Fischer R.G., Sztajn bok F.R., et al. Increased interleukin-18 in patients with juvenile idiopathic arthritis and early attachment loss. *J Periodontol.* 2005 Jan; 76(1): 75–82. <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.1.75>. PMID: 15830640.
- 24 Bozkurt F.Y., Yetkin Ay Z., Berker E., et al. Anti-inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid in patients with periodontitis and rheumatoid arthritis: a preliminary report. *Cytokine.* 2006 Aug; 35(3-4): 180–185. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2006.07.020>. Epub 2006 Sep 18. PMID: 16982199.



## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Козлитина Юлия Александровна**✉, канд. мед. наук, доцент кафедры детской, профилактической стоматологии и ортодонтии Института стоматологии им. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4964-7441>

**Адмакин Олег Иванович**, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой детской, профилактической стоматологии и ортодонтии Института стоматологии им. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5626-2961>

**Морозова Наталия Сергеевна**, канд. мед. наук, профессор кафедры детской, профилактической стоматологии и ортодонтии Института стоматологии им. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6453-1615>

**Захарова Наталия Борисовна**, д-р мед. наук, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9410-2240>

**Морозова Ольга Леонидовна**, д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2453-1319>

**Iuliia A. Kozlitina**✉, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Pediatric, Preventive Dentistry and Orthodontics, E.V. Borovsky Institute of Dentistry, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4964-7441>

**Oleg I. Admakin**, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Pediatric, Preventive Dentistry and Orthodontics, E.V. Borovsky Institute of Dentistry, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5626-2961>

**Natalia S. Morozova**, Cand. of Sci. (Medicine), Professor, Department of Pediatric, Preventive Dentistry and Orthodontics, E.V. Borovsky Institute of Dentistry, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6453-1615>

**Natalia B. Zakharova**, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9410-2240>

**Olga L. Morozova**, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Pathophysiology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2453-1319>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## Клинический случай / Clinical case

УДК 616.36-008.5-02

<https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.3.45-53>**Затяжная желтуха после перенесенной SARS-CoV-2-инфекции: клинический случай****Н.Г. Вачеишвили<sup>1,✉</sup>, М.С. Жаркова<sup>2</sup>, Т.П. Некрасова<sup>2</sup>, И.Н. Тихонов<sup>2</sup>,  
Н.И. Трофимовская<sup>1</sup>, В.Т. Ивашкин<sup>2</sup>**<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»  
Ленинские горы, д. 1, г. Москва, 119991, Россия<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»  
Минздрава России (Сеченовский Университет)  
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия**Аннотация**

В результате инфицирования новым коронавирусом (COVID-19), помимо органов дыхания, может быть поражена и гепатобилиарная система. Синдром исчезновения желчных протоков (vanishing bile duct syndrome, VBDS) – редкая причина желтухи – развивается, как правило, вследствие лекарственного повреждения печени, возможно сочетанное действие нескольких этиологических факторов.

**Описание случая.** Пациентка 77 лет госпитализирована по поводу желтушного окрашивания кожи и склер, кожного зуда и потемнения мочи. Симптомы впервые появились через 1 месяц после перенесенной COVID-19, в лечении которой использовался цефтриаксон, и сопровождалась повышением биохимических маркеров холестаза. Исключена патология вне- и внутрипеченочных желчных протоков. По данным гистологии печени выявлен VBDS. Лечение препаратами урсодезоксихолевой кислоты в течение 11 мес. привело к полному разрешению желтухи, регрессу кожного зуда и уменьшению биохимических маркеров холестаза.

**Обсуждение.** Данное клиническое наблюдение представляет интерес в связи с развитием у пациентки VBDS после перенесенной коронавирусной пневмонии, леченной цефтриаксоном. VBDS редко входит в круг дифференциальной диагностики холестатического синдрома, что отчасти связано с недостаточной информированностью врачей об осложнениях, возникающих после COVID-19 и проведенной лекарственной терапии.

**Ключевые слова:** COVID-19; синдром исчезновения желчных протоков; холестатический синдром; желтуха; урсодезоксихолевая кислота

**Рубрики MeSH:**

COVID-19 – ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

COVID-19 – ОСЛОЖНЕНИЯ

ЦЕФТРИАКСОН – ВРЕДНЫЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ

ЦЕФТРИАКСОН – ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

ЖЕЛТУХА – ДИАГНОСТИКА

ЖЕЛТУХА – ЭТИОЛОГИЯ

**Для цитирования:** Вачеишвили Н.Г., Жаркова М.С., Некрасова Т.П., Тихонов И.Н., Трофимовская Н.И., Ивашкин В.Т. Затяжная желтуха после перенесенной SARS-CoV-2-инфекции: клинический случай. Сеченовский вестник. 2022; 13(3): 45–53. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.3.45-53>

**КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:****Вачеишвили Нино Георгиевна**, клинический ординатор кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»**Адрес:** Ленинские горы, д. 1, г. Москва, 119991, Россия**Тел.:** +7 (495) 932-88-14**E-mail:** vache72@mail.ru**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Поступила: 18.07.2022  
Принята: 29.08.2022  
Дата печати: 28.10.2022

## Prolonged jaundice after previous SARS-CoV-2 infection: a clinical case report

Nino G. Vacheishvili<sup>1,✉</sup>, Maria S. Zharkova<sup>2</sup>, Tatyana P. Nekrasova<sup>2</sup>, Igor N. Tikhonov<sup>2</sup>,  
Natalia I. Trofimovskaya<sup>1</sup>, Vladimir T. Ivashkin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Lomonosov Moscow State University

1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

### Abstract

The hepatobiliary system can be affected by a new coronavirus infection (COVID-19), in addition to the respiratory organs. Vanishing bile duct syndrome (VBDS) is a rare cause of jaundice that usually develops as a result of drug-induced liver injury or possibly due to the combined effect of several etiological factors.

**Clinical case.** A 77-year-old patient was hospitalized due to jaundice, skin itching and dark urine. Symptoms first appeared 1 month after COVID-19 treated with ceftriaxone and were accompanied by an increase in biochemical markers of cholestasis. Both extra- and intrahepatic bile ducts injuries were excluded. Liver histology revealed VBDS. Treatment with ursodeoxycholic acid for 11 months led to complete resolution of jaundice, regression of pruritus and a decrease in biochemical markers of cholestasis.

**Discussion.** This clinical case is of interest in connection with the development of VBDS in a patient after coronavirus pneumonia treated with ceftriaxone. VBDS is rarely included in the differential diagnosis of cholestatic syndrome, which is partly due to the lack of awareness of physicians about the complications that develop after COVID-19 and drug therapy.

**Keywords:** COVID-19; vanishing bile duct syndrome; cholestatic syndrome; jaundice; ursodeoxycholic acid

### MeSH terms:

COVID-19 – DRUG THERAPY

COVID-19 – COMPLICATIONS

CEFTRIAZONE – ADVERSE EFFECTS

CEFTRIAZONE – THERAPEUTIC USE

JAUNDICE – DIAGNOSIS

JAUNDICE – ETIOLOGY

**For citation:** Vacheishvili N.G., Zharkova M.S., Nekrasova T.P., Tikhonov I.N., Trofimovskaya N.I., Ivashkin V.T. Prolonged jaundice after previous SARS-CoV-2 infection: a clinical case report. Sechenov Medical Journal. 2022; 13(3): 45–53. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.3.45-53>

### CONTACT INFORMATION:

Nino G. Vacheishvili, clinical resident, Department of Internal Disease, Lomonosov Moscow State University

Address: 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia

Tel.: +7 (495) 932-88-14

E-mail: vache72@mail.ru

**Conflict of interests.** The authors declare that there is no conflict of interests.

**Financial support.** The study was not sponsored (own resources).

Received: 18.07.2022

Accepted: 29.08.2022

Date of publication: 28.10.2022

**Список сокращений**

COVID-19 – Coronavirus disease 2019, коронавирусная инфекция 2019 года

SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2, коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома – 2

VBDS – vanishing bile duct syndrome, синдром исчезновения

желчных протоков

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаратаминотрансфераза

ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза

УДХК – урсодезоксихолевая кислота

ЩФ – щелочная фосфатаза

С увеличением масштабов заболеваемости новой коронавирусной инфекцией (Coronavirus disease 2019, COVID-19), вызываемой новым типом коронавируса SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2), помимо поражения легких, все чаще описывались случаи изменений со стороны гепатобилиарной системы. Патогенез этих изменений связывается с ишемией, иммуноопосредованным воздействием, лекарственным поражением и прямым цитотоксическим действием вируса, которое осуществляется с помощью ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа, участвующего в проникновении вируса в клетку [1, 2]. Этот фермент представлен в виде рецепторов на поверхности различных тканей: в сердце, почках, тонкой кишке, яичниках, щитовидной железе, жировой ткани. В печени экспрессия ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа представлена на холангиоцитах

и гепатоцитах, причем на холангиоцитах в несколько раз выше [3]. Описаны случаи постковидной холангиопатии, которая чаще всего ассоциирована с тяжелой формой поражения легких и представляет собой стриктуры желчных протоков, похожие на классический первичный склерозирующий холангит [4].

Синдром исчезновения желчных протоков (vanishing bile duct syndrome, VBDS) – орфанная форма холестатического заболевания печени [5], которая наиболее часто ассоциирована с лекарственным повреждением и клинически проявляется желтухой и/или кожным зудом, лабораторно – повышением маркеров холестаза: гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), прямой фракции билирубина, желчных кислот; гистологически – уменьшением количества и деструкцией внутрипеченочных желчных протоков (рис. 1). Гистологические признаки VBDS обычно появляются через 1–6 месяцев

| Синдром исчезновения желчных протоков<br>Vanishing bile duct syndrome |  | At a Glance |
|---|--|-------------|
| <b>Определение / Definition</b>                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>редкая форма холестатического заболевания печени, сопровождающаяся потерей желчных протоков в портальных трактах / a rare form of cholestatic liver disease defined as the reduction of the number of bile ducts in portal area</li> </ul>  |             |
| <b>Частота / Frequency</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>0,5% от всех заболеваний с повреждением мелких желчных протоков / 0.5% of all cases of small duct biliary disease [5]</li> </ul>  |             |
| <b>Факторы риска / Risk factors</b>                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>наиболее часто – прием потенциально гепатотоксичных препаратов / most common – use of potentially hepatotoxic drugs<sup>1</sup></li> <li>редко – инфекции (цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барр, вирусы гепатитов В и С), злокачественные новообразования (лимфома Ходжкина), синдром активации макрофагов / rarely – infections (cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, hepatitis B and C viruses), malignant neoplasms (Hodgkin lymphoma), macrophage activation syndrome</li> </ul>  |             |
| <b>Симптомы / Symptoms</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>желтуха / jaundice</li> <li>кожный зуд / skin itch</li> </ul>   |             |
| <b>Критерии диагноза / Diagnostic criteria</b>                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>стойкое повышение в сыворотке крови щелочной фосфатазы и билирубина, сохраняющееся в течение 6 месяцев и более после лекарственного повреждения печени / persistent elevation in serum alkaline phosphatase and bilirubin for more than 6 months after onset of drug induced liver disease<sup>1</sup></li> <li>отсутствие клинических или серологических признаков первичного билиарного холангита, первичного склерозирующего холангита и болезни «трансплантат против хозяина» / absence of clinical or serologic evidence of primary biliary cholangitis, sclerosing cholangitis and graft-vs-host disease<sup>1</sup></li> <li>уменьшение количества внутридольковых желчных протоков в биоптате печени (&lt; 50% портальных трактов имеют желчные протоки в образце, содержащем ≥ 10 портальных трактов), взятом не менее чем через 1 месяц после дебюта заболевания / liver biopsy findings of paucity of intralobular bile ducts (&lt;50% of portal areas with bile duct in a biopsy with at least 10 portal areas) in a sample taken at least 1 month after the onset of injury<sup>1</sup></li> </ul> |             |
| <b>Лечение / Treatment</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>отказ от гепатотоксичных препаратов / avoid drugs with hepatotoxicity</li> <li>отказ от употребления алкоголя / abstain from alcohol</li> <li>урсодезоксихолевая кислота / ursodeoxycholic acid</li> <li>симптоматическая терапия / symptomatic treatment</li> <li>трансплантация печени / liver transplantation</li> </ul>   |             |
| <b>Прогноз / Prognosis</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>от полного клинического выздоровления до тяжелой печеночной недостаточности и необходимости трансплантации печени / from complete clinical recovery to severe liver failure and the need for liver transplantation</li> </ul>   |             |

**РИС. 1.** Синдром исчезновения желчных протоков.

**FIG. 1.** Vanishing bile duct syndrome.

<sup>1</sup> LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Vanishing Bile Duct Syndrome. [Updated 2019 Dec 11]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548715/> (дата обращения: 15.08.2022).



от начала приема лекарственного препарата или воздействия другого фактора риска [5–7].

Прогноз при возникновении в значительной степени зависит от регенераторной способности печеночной ткани. Заболевание может прогрессировать и приводить к почти полной потере желчных протоков, что сопровождается тяжелым холестазом, печеночной недостаточностью и необходимостью трансплантации печени в течение 1–3 лет после дебюта [6]. У части пациентов потеря желчных протоков может быть обратимой: в результате регенерации восстанавливается структура и функция печени [4, 7].

Лекарственными препаратами, с которыми чаще всего связано развитие VBDS, являются антибактериальные, противогрибковые, нестероидные противовоспалительные, противосудорожные препараты, трициклические антидепрессанты<sup>2</sup> [8, 9]. Некоторые из этих препаратов применяются для лечения COVID-19. До настоящего времени случаев развития VBDS после лечения COVID-19 не описано.

Приводим клиническое наблюдение пожилой пациентки с гистологически подтвержденным VBDS, манифестировавшим через один месяц после перенесенного COVID-19, в схеме лечения которого применялся цефтриаксон.

## ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка 77 лет поступила в Университетскую клиническую больницу № 2 в декабре 2021 г. с жалобами на желтушность кожи и склер, кожный зуд, возникающий преимущественно в вечернее время, потемнение мочи и осветление кала.

Из анамнеза: в конце июня 2021 г. появилась фебрильная лихорадка, при обследовании методом полимеразной цепной реакции подтверждена инфекция SARS-CoV-2. В течение недели проводилось амбулаторное лечение по месту жительства: парацетамол, ибупрофен – без эффекта: появилась одышка, что послужило причиной для госпитализации. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки выявлена двусторонняя полисегментарная пневмония второй степени тяжести. В стационаре получала терапию: дексаметазон, цефтриаксон, ривароксабан с положительным клиническим эффектом. За время госпитализации печеночные функциональные тесты оставались в пределах референсных значений.

Через неделю после выписки впервые обратила внимание на желтушность кожи и склер, появилась кожный зуд, потемнение мочи и обесцвечивание стула. Были исключены вирусные гепатиты А, В, С и Е: HAV RNA, HBV DNA, HCV RNA, anti-HEV IgM – отрицательные. Госпитализирована в отделение гастроэнтерологии. Показатели общего анализа крови находились в пределах референсных значений.

В биохимическом анализе крови отмечалось повышение маркеров холестаза: общего билирубина до 125 мкмоль/л, прямого до 84 мкмоль/л, ГГТП до 423 Ед/л (до 55), ЩФ до 560 Ед/л (30–120); повышение маркеров цитолиза: аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 88 Ед/л, аспартатаминотрансферазы (АСТ) до 68 Ед/л.

По данным визуализирующих методов исследования (ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная холангиопанкреатография) была исключена механическая природа желтухи, изменений вне- и внутрипеченочного билиарного дерева не было выявлено.

Аутоиммунные и первичные холестатические заболевания печени исключены на основании: отрицательных тестов на антитела к митохондриям (antimitochondrial antibodies M2, AMA-M2), микросомам печени и почек 1-го типа (liver kidney microsomes type 1, LKM1), цитозолю клеток печени (liver cytosol type 1, LC1), растворимому печеночному антигену (soluble liver antigen, SLA), к гладкой мускулатуре (anti-smooth muscles antibodies, ASMA), а также отсутствия антинуклеарного фактора (antinuclear antigen, ANA), антинейтрофильных цитоплазматических антител (anti-neutrophil cytoplasmatic antibodies, ANCA).

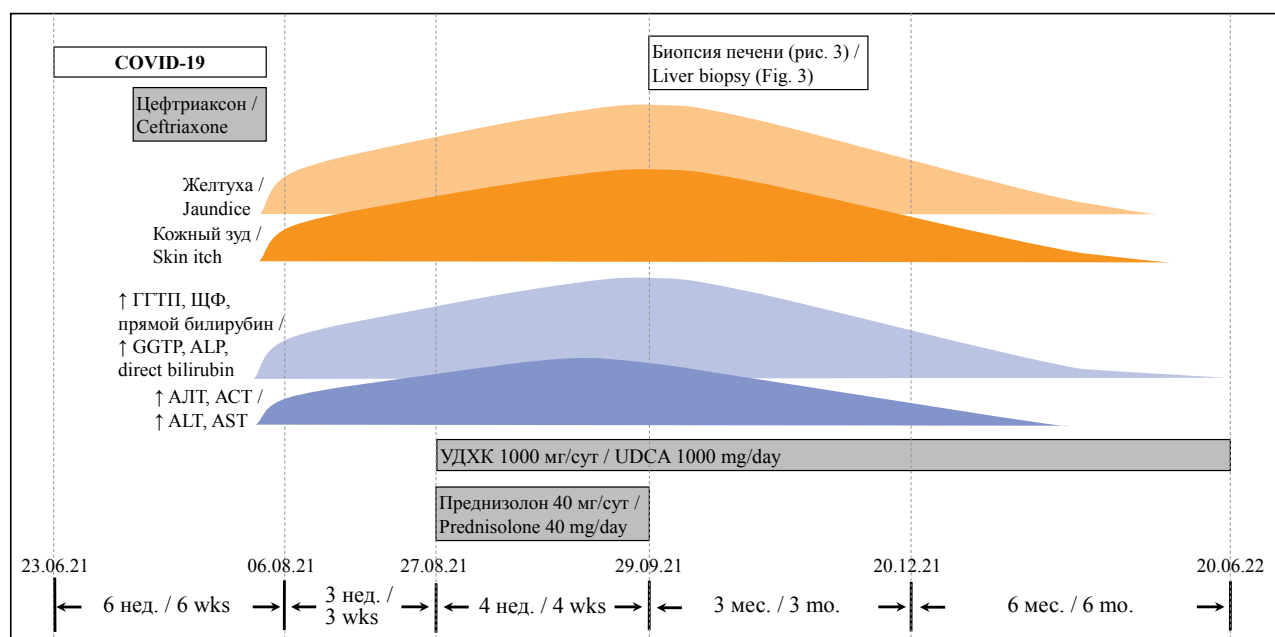
Пациентке был установлен диагноз: токсическое поражение печени с синдромом холестаза (K83.9, МКБ-10). Начато лечение преднизолоном 40 мг/сут, а также урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) в дозе 1000 мг/сут. В течение месяца лечения интенсивность симптомов нарастала: усилились желтуха и зуд, появилась выраженная слабость. Отмечалось дальнейшее повышение маркеров холестаза: общего билирубина до 427 мкмоль/л, прямого до 203 мкмоль/л, ГГТП до 2398 Ед/л (до 55), ЩФ до 672 Ед/л (30–120), общего холестерина до 10 ммоль/л, активность АСТ преобладала над АЛТ – 165 и 84 Ед/л соответственно.

Для уточнения характера поражения печени была выполнена ее пункционная биопсия: подтверждено наличие холестаза и неспецифического гепатита без четких выводов о конкретной нозологической форме. Симптомы холестаза (кожный зуд и желтуха) сохранялись, появилась бессонница, что значительно снижало качество жизни. Терапия преднизолоном ввиду неэффективности была отменена, продолжено лечение препаратами УДХК (рис. 2).

Для дифференциальной диагностики сохраняющейся желтухи в декабре 2021 г. госпитализирована в отделение гепатологии Университетской клинической больницы № 2.

До настоящего заболевания пациентка не отмечала эпизодов желтухи, за последний год не получала лекарственных препаратов или биоактивных добавок

<sup>2</sup> LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Vanishing Bile Duct Syndrome. [Updated 2019 Dec 11]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548715/> (дата обращения: 15.08.2022).



**РИС. 2.** Течение заболевания пациентки 77 лет.

**FIG. 2.** The course of disease in a 77-year-old woman.

Примечание: ГГТП – гамма-глутамилтрансферидаза; ЩФ – щелочная фосфатаза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратамино-трансфераза; УДХК – урсодезоксихолевая кислота

Note: GGTP – gamma-glutamyl transferase; ALP – alkaline phosphatase; ALT – alanine transaminase; AST – asparagine transaminase; UDCA – urso-deoxycholic acid.

(за исключением лечения по поводу COVID-19), не употребляла алкогольные напитки и психоактивные вещества. Тяжелых сопутствующих заболеваний не выявлено.

При объективном осмотре: рост 1,6 м, вес 58 кг, индекс массы тела 22,7 кг/м<sup>2</sup>, желтушность видимых слизистых, склер и кожного покрова, следы расчесов. Печень и селезенка не пальпируются, перкуторные размеры не увеличены. Со стороны других органов и систем без особенностей.

Показатели клинического анализа крови находились в пределах референсных значений: гемоглобин 123 г/л, эритроциты  $4,1 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты  $7,1 \times 10^9/л$ , тромбоциты  $363 \times 10^9/л$ . Оставались повышенными маркеры холестаза: общий билирубин до 279 мкмоль/л, прямой до 135 мкмоль/л, ГГТП 650 Ед/л (до 73), ЩФ 900 Ед/л (70–360), желчные кислоты 123 мкмоль/л (до 8,5), общий холестерин 15,7 ммоль/л, активность АЛТ 78 Ед/л, АСТ 87 Ед/л. Уровень иммуноглобулинов классов А, М, G – в пределах референсных значений, в электрофорезе белков сыворотки крови отклонений не выявлено. Показатели белок-синтетической функции печени на момент госпитализации, а также за все время наблюдения находились в пределах референсных значений.

По данным ультразвукового исследования и компьютерной томографии не выявлено гепатоспленомегалии, абдоминальной лимфаденопатии, портальной гипертензии, билиарной гипертензии и изменений

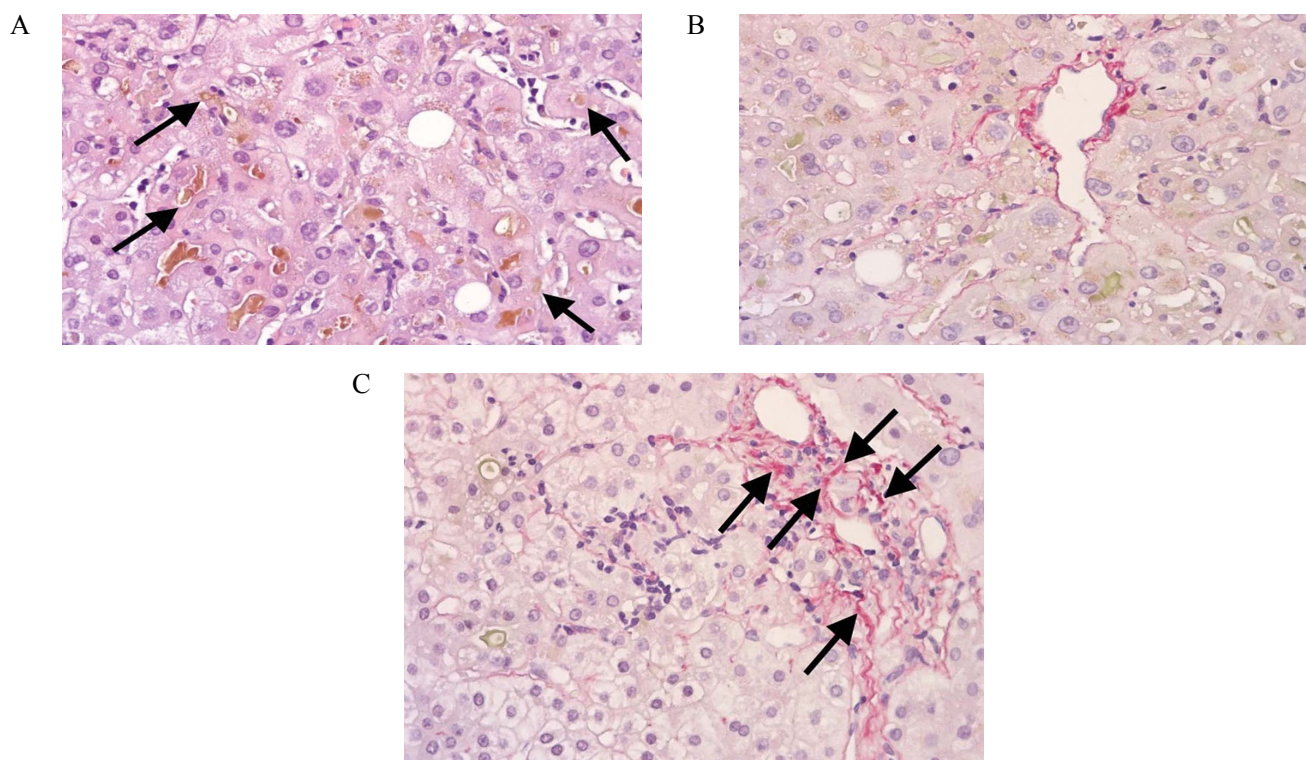
внутри- и внепеченочных желчных протоков (в т.ч. характерных для первичного холестатического заболевания печени).

Для уточнения диагноза ранее полученный гистологический материал пункционной биопсии печени был направлен на пересмотр и получено заключение о морфологической картине острого гепатита низкой гистологической активности с признаками выраженного паренхиматозно-канальцевого билирубиностаза и VBDS, стадия фиброза 1 (рис. 3).

Сформулирован заключительный клинический диагноз: «Лекарственное поражение печени: тяжелый холестатический гепатит, индуцированный приемом цефтриаксона. Синдром исчезновения желчных протоков (K71.0, МКБ-10). Перенесенная SARS-CoV-2-инфекция в июне 2021 г.» Рекомендовано продолжить лечение препаратами УДХК.

В течение 6 месяцев после выписки наблюдалось полное разрешение желтухи, регресс кожного зуда, уменьшение уровня маркеров холестаза: ЩФ 373 Ед/л (до 258), ГГТП 92 Ед/л (до 49), билирубин 27,1 мкмоль/л (рис. 1).

Учитывая прием гепатотоксических препаратов как наиболее частый фактор риска развития VBDS, для оценки вероятности лекарственного поражения печени мы использовали шкалу RUCAM (оценка вероятности причинно-следственной связи при лекарственно-индуцированном поражении печени RousselUclaf, Roussel Uclaf Causality Assessment



**РИС. 3.** Препараты ткани печени, полученные при пункционной биопсии через 4 мес. от дебюта синдрома холестаза. А. Признаки выраженного очагово-распространенного билирубиностаза: в цитоплазме части гепатоцитов гранулы зеленовато-бурого цвета. В многочисленных неравномерно расширенных канальцах Геринга желчные пробочки (черные стрелки), несколько отличающиеся друг от друга по цвету и структуре, что свидетельствует о повторных эпизодах стаза. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение  $\times 400$ . В. Из 11 порталных трактов в 6 отсутствуют желчные протоки. Окраска пикросириусом. Увеличение  $\times 400$ . С. Слабая диффузная мелкокапельная и очаговая крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов (до 33%). В просветах синусоидов увеличено количество лимфоцитов, макрофагов и нейтрофилов. В участках билирубиностаза очаговая капилляризация синусоидов (черные стрелки). Окраска пикросириусом. Увеличение  $\times 400$ .

**FIG. 3.** Liver tissue obtained by biopsy, after 4 months from the onset of cholestasis syndrome. А. Signs of significant focal widespread bilirubinostasis: cytoplasm of several hepatocytes contains granules of a greenish-brown color. Numerous unevenly dilated tubules of Hering contain bile plugs (black arrows) with slightly different color and structure, which indicates repeated episodes of stasis. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification  $\times 400$ . В. There are no bile ducts in 6 out of 11 portal tracts. Stained with picosirius. Magnification  $\times 400$ . С. Weak diffuse small droplet and focal large droplet fatty degeneration of hepatocytes (up to 33%). In the lumen of the sinusoids, the number of lymphocytes, macrophages and neutrophils is increased. Areas of bilirubinostasis contain focal capillarization of the sinusoids (black arrows). Stained with picosirius. Magnification  $\times 400$ .

Method)<sup>3</sup> [10]. При оценке по этой шкале у нашей пациентки имела высокая вероятность (9 баллов) лекарственного повреждения печени, ассоциированного с приемом цефтриаксона. Такой результат был получен на основании имеющихся данных о гепатотоксичности препарата [11], данных анамнеза: от начала приема цефтриаксона до дебюта желтухи прошло менее трех месяцев, с момента отмены препарата до начала симптомов прошло менее одного месяца; оценки факторов риска: возраст старше 55 лет; результатов лабораторно-инструментального обследования: в течение 6 месяцев отмечалось снижение лабораторных маркеров холестаза более чем на 50%, исключены другие причины холестатического поражения печени.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Поражение печени с холестатическим паттерном не является уникальным для той или иной нозологической формы и встречается как при лекарственно-индуцированном поражении печени, так и при инфекции SARS-CoV-2 [4]. Верификация диагноза у нашей пациентки в первую очередь осложнялась отсутствием специфических изменений, которые могли бы сузить диагностический поиск, а также равнозначной вероятностью указанных выше причин для развития холестаза, что, по нашему мнению, представляет особый интерес и уникальность представленного случая. Гистологическая картина после перенесенной COVID-19 и лекарственно-индуцированного поражения печени крайне неспецифична,

<sup>3</sup> <https://clincasequest.hospital/rucam-scale/> (дата обращения: 15.08.2022).



и не всегда морфологическое исследование позволяет сделать однозначный вывод в пользу того или иного диагноза.

Накопленный мировой опыт ведения пациентов с поражением гепатобилиарной системы позволяет выделить такие гепатобилиарные осложнения инфекции SARS-CoV-2, как развитие острого гепатита, вторичного склерозирующего холангита, аутоиммунного гепатита [4]. Необходимо отметить, что данные осложнения сопутствуют обычно тяжелому течению COVID-19.

В пандемию применялось множество схем лечения, которые часто включали гепатотоксичные лекарственные средства, для которых описана ассоциация с развитием VBDS. Среди препаратов, применяемых нашей пациенткой, таким препаратом был цефалоспорин 3-го поколения – цефтриаксон [8, 11]. Механизм развития VBDS при применении цефтриаксона не ясен.

Примерно у двух третей пациентов с бессимптомным течением VBDS в течение 2–4 лет появляются клинические симптомы холестаза [8].

УДХК оказывает действие при холестатических заболеваниях печени посредством нескольких механизмов: повышает гидрофильный индекс циркулирующих желчных кислот, стимулирует гепатоцеллюлярную и протоковую секрецию, значимо улучшает защитные свойства клеток печени от воздействия гидрофобных желчных кислот и от повреждающего действия цитокинов, а также обладает противовоспалительным действием [12, 13].

Данных по влиянию препаратов УДХК на VBDS в литературе нет ввиду редкой распространенности самого синдрома и отсутствия клинических исследований в этом аспекте. Препарат назначен с целью уменьшения выраженности холестаза, а также ввиду его антиапоптотического действия на клетки печени. По результатам исследования, проведенного Российским обществом по изучению печени в 2021 г., применение УДХК у пациентов с COVID-19 способствовало уменьшению активности системного воспаления, тем самым предупреждая повреждение печени, а значит и выраженное патологическое повышение показателей цитолиза при развивающейся инфекции [14]. Исследований, посвященных

применению УДХК при COVID-19, немного – в частности, в литературе описаны результаты положительного влияния УДХК на эпителий респираторного тракта [15]. Немаловажным эффектом УДХК является возможность регуляции процесса апоптоза, который чрезмерно выражен при коронавирусной инфекции [12, 13, 16, 17].

У части пациентов заболевание прогрессирует с развитием вторичного билиарного цирроза, в 25% случаев формируется печеночная недостаточность и может потребоваться трансплантация печени. Медиана выживаемости после установки диагноза VBDS варьирует от 12 до 15 лет [1].

Несмотря на то что у нашей пациентки есть прогностически неблагоприятные факторы: женский пол, возраст старше 50 лет и тяжелая дуктопения по морфологическим данным, за все время наблюдения отсутствовали признаки печеночной недостаточности, наблюдалась выраженная положительная клиническая динамика и снижение маркеров холестаза, что может расцениваться как благоприятный прогноз [11].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

VBDS является редким осложнением лекарственного повреждения печени, который необходимо включать в круг дифференциальной диагностики при наличии клинического и биохимического синдрома холестаза. Наиболее часто встречается как осложнение лекарственной терапии (антибиотики пенициллинового и тетрациклинового ряда, ко-тримоксазол, препараты иммунобиологической терапии и некоторые другие), как проявление ВИЧ-инфекции, реакции «трансплантат против хозяина» и некоторых системных заболеваний (саркоидоз, гистиоцитоз). Диагноз может быть установлен только на основании гистологических данных (дуктопения вплоть до полного отсутствия желчных протоков в поле зрения).

Эффективного лечения VBDS не разработано, в ряде случаев могут быть использованы препараты УДХК. Прогноз зависит от обратимости дуктопении в течение 6 месяцев.

Для оценки вероятности гепатотоксичности препарата врач любой специальности может использовать шкалу RUCAM.

## AUTHORS CONTRIBUTIONS

Nino G. Vacheishvili developed the main concept of the article, wrote the text, and agreed to take responsibility for all aspects of the article. Maria S. Zharkova, Igor N. Tikhonov, Natalia I. Trofimovskaya took an active part in the treatment of the patient, preparation of materials and description of the clinical case. Vladimir T. Ivashkin participated in the development of the concept of the article and the preparation of the text. Tatiana P. Nekrasova provided pictures and description of the histological material. All authors approved the final version of the publication.

## ВКЛАД АВТОРОВ

Н.Г. Вачеишвили внесла основной вклад в разработку концепции статьи, подготовила текст и согласна принять на себя ответственность за все аспекты клинического наблюдения. М.С. Жаркова, И.Н. Тихонов, Н.И. Трофимовская принимали активное участие в лечении пациентки, подготовке материалов и описании клинического наблюдения. В.Т. Ивашкин участвовал в разработке концепции статьи и подготовке текста. Т.П. Некрасова предоставила снимки и подготовила описание гистологического материала. Все авторы одобрили окончательную версию публикации.



**Соблюдение этических норм**

Заявление о согласии. Пациентка дала согласие на публикацию статьи «Затяжная желтуха после перенесенной SARS-CoV-2-инфекции: клинический случай» в журнале «Сеченовский вестник».

**Ethical compliance statement of consent**


Consent statement. The patient has consented to the submission of the article "Prolonged jaundice after previous SARS-CoV-2 infection: a clinical case report" to the Sechenov Medical Journal.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

- 1 *Fix O.K., Hameed B., Fontana R.J., et al.* Clinical best practice advice for hepatology and liver transplant providers during the COVID-19 Pandemic: AASLD Expert Panel Consensus Statement. *Hepatology* 2020; 72(1): 287–304. <https://doi.org/10.1002/hep.31281>. PMID: 32298473
- 2 *Li Y., Xiao S-Y.* Hepatic involvement in COVID-19 patients: Pathology, pathogenesis, and clinical implications. *J Med Virol.* 2020; 92(9): 1491–1494. <https://doi.org/10.1002/jmv.25973>. PMID: 32369204
- 3 *Zhao B., Ni C., Gao R., et al.* Recapitulation of SARS-CoV-2 infection and cholangiocyte damage with human liver ductal organoids. *Prot Cell.* 2020; 11(10): 771–775. <https://doi.org/10.1007/s13238-020-00718-6>. PMID: 32303993
- 4 *Faruqui S.M., Okoli F.C., Olsen S.K., et al.* Cholangiopathy after severe COVID-19: Clinical features and prognostic implications. *Am J Gastroenterol* 2021; 116(7): 1414–1425. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001264>. PMID: 33993134
- 5 *Sundaram V., Björnsson E.S.* Drug-induced cholestasis. *Hepatology* 2017; 1: 726–735. <http://doi.org/10.1002/hep4.1088>. PMID: 29404489
- 6 *Bakhit M., McCarty T.R., Park S., et al.* Vanishing bile duct syndrome in Hodgkin's lymphoma: A case report and literature review. *World J Gastroenterol* 2017; 14; 23(2): 366–372. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i2.366>. PMID: 28127210
- 7 *Anugwom C., Goetz G., Mohamed H.* Vanishing bile duct syndrome preceding the diagnosis of Hodgkin Lymphoma. *ACG Case Rep J* 2020; 7(2): p e00336. <https://doi.org/10.14309/crj.0000000000000336>. PMID: 32440528
- 8 *Bonkovsky H.L., Kleiner D.E., Gu J., et al.* Clinical presentations and outcomes of bile duct loss caused by drugs and herbal and dietary supplements. *Hepatology* 2017; 65: 1267. <https://doi.org/10.1002/hep.28967>. PMID: 27981596
- 9 *Conrad M.A., Cui J., Lin H.C.* Sertraline-associated cholestasis and ductopenia consistent with vanishing bile duct syndrome. *J Pediatr* 2016; 169: 313. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.10.065>. PMID: 26597434
- 10 *Brennan P.N., Cartlidge P., Manship T., et al.* Guideline review: EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury (DILI). *Front Gastroenterol.* 2022; 13: 332–336. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2021-101886>. PMID: 35722609
- 11 *Guarino M., Perna B., Pastorelli A., et al.* A case of ceftriaxone-induced liver injury and literature review. *Inf Med.* 2022; 30(2): 293–297. <https://doi.org/10.53854/liim-3002-16>. PMID: 35693049
- 12 *Robles-Díaz M., Nezic L., Vujic-Aleksic V., Björnsson E.S.* Role of ursodeoxycholic acid in treating and preventing idiosyncratic drug-induced liver injury. A systematic review. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 744488. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.744488>. PMID: 34776963
- 13 *Simental-Mendía M., Sánchez-García A., Simental-Mendía L.E.* Effect of ursodeoxycholic acid on liver markers: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2020 Aug; 86(8): 1476–1488. <https://doi.org/10.1111/bcp.14311>. PMID: 32285958
- 1 *Fix O.K., Hameed B., Fontana R.J., et al.* Clinical best practice advice for hepatology and liver transplant providers during the COVID-19 Pandemic: AASLD Expert Panel Consensus Statement. *Hepatology* 2020; 72(1): 287–304. <http://doi.org/10.1002/hep.31281>. PMID: 32298473
- 2 *Li Y., Xiao S-Y.* Hepatic involvement in COVID-19 patients: Pathology, pathogenesis, and clinical implications. *J Med Virol.* 2020; 92(9): 1491–1494. <https://doi.org/10.1002/jmv.25973>. PMID: 32369204
- 3 *Zhao B., Ni C., Gao R., et al.* Recapitulation of SARS-CoV-2 infection and cholangiocyte damage with human liver ductal organoids. *Prot Cell.* 2020; 11(10): 771–775. <https://doi.org/10.1007/s13238-020-00718-6>. PMID: 32303993
- 4 *Faruqui S.M., Okoli F.C., Olsen S.K., et al.* Cholangiopathy after severe COVID-19: Clinical features and prognostic implications. *Am J Gastroenterol* 2021; 116(7): 1414–1425. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001264>. PMID: 33993134
- 5 *Sundaram V., Björnsson E.S.* Drug-induced cholestasis. *Hepatology* 2017; 1: 726–735. <http://doi.org/10.1002/hep4.1088>. PMID: 29404489
- 6 *Bakhit M., McCarty T.R., Park S., et al.* Vanishing bile duct syndrome in Hodgkin's lymphoma: A case report and literature review. *World J Gastroenterol* 2017; 14; 23(2): 366–372. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i2.366>. PMID: 28127210
- 7 *Anugwom C., Goetz G., Mohamed H.* Vanishing bile duct syndrome preceding the diagnosis of Hodgkin Lymphoma. *ACG Case Rep J* 2020; 7(2): p e00336. <https://doi.org/10.14309/crj.0000000000000336>. PMID: 32440528
- 8 *Bonkovsky H.L., Kleiner D.E., Gu J., et al.* Clinical presentations and outcomes of bile duct loss caused by drugs and herbal and dietary supplements. *Hepatology* 2017; 65: 1267. <https://doi.org/10.1002/hep.28967>. PMID: 27981596
- 9 *Conrad M.A., Cui J., Lin H.C.* Sertraline-associated cholestasis and ductopenia consistent with vanishing bile duct syndrome. *J Pediatr* 2016; 169: 313. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.10.065>. PMID: 26597434
- 10 *Brennan P.N., Cartlidge P., Manship T., et al.* Guideline review: EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury (DILI). *Front Gastroenterol.* 2022; 13: 332–336. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2021-101886>. PMID: 35722609
- 11 *Guarino M., Perna B., Pastorelli A., et al.* A case of ceftriaxone-induced liver injury and literature review. *Inf Med.* 2022; 30(2): 293–297. <https://doi.org/10.53854/liim-3002-16>. PMID: 35693049
- 12 *Robles-Díaz M., Nezic L., Vujic-Aleksic V., Björnsson E.S.* Role of ursodeoxycholic acid in treating and preventing idiosyncratic drug-induced liver injury. A systematic review. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 744488. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.744488>. PMID: 34776963
- 13 *Simental-Mendía M., Sánchez-García A., Simental-Mendía L.E.* Effect of ursodeoxycholic acid on liver markers: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2020 Aug; 86(8): 1476–1488. <https://doi.org/10.1111/bcp.14311>. PMID: 32285958

- 14 Тихонов И.Н., Ивашкин В.Т., Жаркова М.С. и др. Результаты неинтервенционной наблюдательной программы «Влияние нового КОРонавируса на состояние пациентов с заболеваниями печени и желудочно-кишечного Тракта и влияние препаратов Урсодезоксихолевой кислоты и Ребамипида на течение инфекции COVID-19 (КОНТУР)». Медицинский совет. 2021; (21-1): 106–119. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-106-119>. EDN: IYMVUM
- 15 Thuy P.X., Duy Bao T.D., Moon E.Y. Ursodeoxycholic acid ameliorates cell migration retarded by the SARS-CoV-2 spike protein in BEAS-2B human bronchial epithelial cells. Biomed Pharmacother. 2022; 150: 113021. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113021>. PMID: 35658221
- 16 Izzo P., Gallo G., Codacci Pisanelli M., et al. Vanishing bile duct syndrome in an adult patient: Case report and review of the literature. J. Clin. Med. 2022, 11, 3253. <https://doi.org/10.3390/jcm11123253>. PMID: 35743323
- 17 André S., Picard M., Cezar R., et al. T cell apoptosis characterizes severe COVID-19 disease. Cell Death Differ 2022; 29: 1486–1499. <https://doi.org/10.1038/s41418-022-00936-x>. PMID: 35066575
- 14 Tikhonov I.N., Ivashkin V.T., Zharkova M.S., et al. Results of the non-interventional observational program: Influence of Novel CORonavirus on the condition of patients with liver and gastrointestinal Tract diseases and the effect of Ursodeoxycholic acid drugs and Rebamipide on the course of COVID-19 infection (CONTUR). Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2021; (21-1): 106–119 (In Russian). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-106-119>. EDN: IYMVUM
- 15 Thuy P.X., Duy Bao T.D., Moon E.Y. Ursodeoxycholic acid ameliorates cell migration retarded by the SARS-CoV-2 spike protein in BEAS-2B human bronchial epithelial cells. Biomed Pharmacother. 2022; 150: 113021. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113021>. PMID: 35658221
- 16 Izzo P., Gallo G., Codacci Pisanelli M., et al. Vanishing bile duct syndrome in an adult patient: Case report and review of the literature. J. Clin. Med. 2022, 11, 3253. <https://doi.org/10.3390/jcm11123253>. PMID: 35743323
- 17 André S., Picard M., Cezar R., et al. T cell apoptosis characterizes severe COVID-19 disease. Cell Death Differ 2022; 29: 1486–1499. <https://doi.org/10.1038/s41418-022-00936-x>. PMID: 35066575

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Вачеишвили Нино Георгиевна** , клинический ординатор кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».   
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2257-3665>


**Жаркова Мария Сергеевна**, канд. мед. наук, заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).   
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

**Некрасова Татьяна Петровна**, канд. мед. наук, доцент Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).   
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6376-9392>

**Тихонов Игорь Николаевич**, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии; врач-гастроэнтеролог отделения гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).   
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0532-9126>

**Трофимовская Наталья Игоревна**, врач-гастроэнтеролог; аспирант кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».   
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7681-6423>

**Ивашкин Владимир Трофимович**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, директор Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).   
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

**Nino G. Vacheishvili** , clinical resident, Department of Internal Diseases, Lomonosov Moscow State University.   
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2257-3665>

**Maria S. Zharkova**, Cand. of Sci. (Medicine), Head of Department of Hepatology, V. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).   
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

**Tatyana P. Nekrasova**, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).   
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6376-9392>

**Igor N. Tikhonov**, Assistant Professor, Department of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Gastroenterologist, Department of Hepatology, V. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).   
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0532-9126>

**Natalia I. Trofimovskaya**, Gastroenterologist; Postgraduate Student, Department of Internal Diseases, Lomonosov Moscow State University.   
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7681-6423>

**Vladimir T. Ivashkin**, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Academician of the RAS, Head of Department of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Director of V. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).   
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Area with horizontal dashed lines for notes.



ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России  
(Сеченовский Университет)