

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

2021 год

Архивъ
• внутренней •
медицины

The Russian Archives
of Internal Medicine

ТOM 11

№ 2



К 75-летию профессора ТЕРЕНТЬЕВА Владимира Петровича

2 апреля 2021 года исполняется 75 лет заведующему кафедрой внутренних болезней № 1 Ростовского государственного медицинского университета доктору медицинских наук, профессору, Заслуженному врачу РФ, полномочному представителю Российского научного медицинского общества терапевтов по ЮФО Владимиру Петровичу Терентьеву.

В 1969 году В.П. Терентьев успешно окончил Ростовский государственный медицинский институт, а в 1970 году — клиническую интернатуру по специальности «терапия» и в течение 3-х лет работал врачом-терапевтом в районной больнице г. Пролетарска Ростовской области.

В 1973 году поступил в клиническую ординатуру на кафедру госпитальной терапии РГМИ, пройдя после ее окончания путь от ассистента до заведующего кафедрой. В 1980 году В.П. Терентьев успешно защитил кандидатскую, а в 1998 году — докторскую диссертацию. В 1995 году был избран по конкурсу на должность заведующего кафедрой внутренних болезней № 1, которой руководит по настоящее время. Его отличают широкий научный кругозор, новаторский подход, высокая работоспособность, основательность и увлеченность своим делом.

Научные заслуги профессора В.П. Терентьева сложно переоценить. Результаты его исследований и научных разработок отражены более чем в 350 публикациях, 10 монографиях, 24 патентах РФ. Под его научным руководством выполнено 5 докторских и 43 кандидатских диссертаций.

В последние годы одним из важных направлений научной деятельности стали исследования по истории медицины, направленные на сохранение и приумножение традиций Ростовской терапевтической научной школы, заложенных ее основателями более 100 лет назад.

Вышли в свет монографии «Научное наследие профессора И.В. Завадского: история и современность» (2015), «Очерки истории кафедры госпитальной терапии» (2015), «Судьбой и временем хранимы...» (2016), посвященные 100-летию кафедры госпитальной терапии Alma Mater.

Владимир Петрович — член диссертационного совета РостГМУ, входит в состав редакционных коллегий научно-медицинских журналов: «Терапия», «Архив внутренней медицины», «Клиническая нефрология», «Медицинский вестник Северного Кавказа», «Южно-российский журнал терапевтической практики».

Профессор В.П. Терентьев — многогранная личность и Учитель в широком смысле этого слова. За годы работы им подготовлено не одно поколение врачей. Он обладает педагогическим талантом и ораторским мастерством, а его лекции и клинические разборы пользуются большим успехом среди студентов, ординаторов и врачей практического здравоохранения.

Педагогическую, научную и клиническую деятельность Владимир Петрович совмещает с активной общественной работой. Его работоспособность, коммуникабельность, дипломатичность и особый такт в решении сложных вопросов, организаторский дар и исключительная ответственность за порученное дело позволили ему реализовать себя в различных сферах. В разные годы он являлся ответственным секретарем приемной комиссии, руководителем отдела интернатуры, председателем этического комитета, проректором по лечебной работе ВУЗа. В 1993 году В.П. Терентьев был избран председателем Ростовского областного научно-медицинского общества терапевтов, которым руководил в течение 15 лет.

В течение 30-ти лет, с момента организации в 1980 году кардиологической службы, он являлся главным внештатным кардиологом Ростовской области. Под его руководством были осуществлены важнейшие мероприятия по совершенствованию организации и укреплению материально-технической базы созданной службы, повышению профессиональной компетенции врачей кардиологического профиля. В течение 10 лет Владимир Петрович возглавлял Ассоциацию терапевтов г. Ростова-на-Дону, с 1995 по 1997 гг. был главным терапевтом области, а с 2004 по 2017 гг. — главным внештатным терапевтом ЮФО.

Активная научно-педагогическая и практическая деятельность профессора В.П. Терентьева была отмечена Благодарностью проффильного комитета Совета Федерации по социальной политике и здравоохранению (2011), премией имени Ломоносова (2005), Национальной премией в области кардиологии «Пурпурное сердце» (2010), орденами Гиппократ (2010, 2019) и Е.М. Тареева «за многолетний труд на благо медицины, вклад в развитие Российской науки и активную деятельность в РНМОТ» (2012) и др.

Жизненный путь проф. Терентьева В.П. — это путь служения медицине и идеалам гуманизма, чести и духовных ценностей. Его научная эрудиция, незаурядное клиническое мышление и мудрость всегда являются ярким примером не только для коллег, но и для студенческой молодежи.

Редакционная коллегия журнала, многочисленные друзья, ученики и соратники сердечно поздравляют юбиляра и желают ему крепкого здоровья и творческого долголетия.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

Редакционная коллегия

Адашева Татьяна Владимировна — д.м.н., профессор, МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)
Айнабекова Баян Алькеновна — д.м.н., профессор, АО «Медицинский университет Астана» (Казахстан, Астана)
Ватутин Николай Тихонович — д.м.н., профессор, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького (Донецк, Украина)
Виноградский Борис Викторович — д.м.н., Кливлендский медицинский центр (Кливленд, США)
Гендлин Геннадий Ефимович — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Дворецкий Леонид Иванович — д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Заугольникова Татьяна Васильевна — к.м.н., доцент, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Карабиненко Александр Александрович — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Карпов Игорь Александрович — д.м.н., профессор, Белорусский государственный медицинский университет (Беларусь, Минск)
Малявин Андрей Георгиевич — д.м.н., проф., МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия)
Матвиевский Александр Сергеевич — к.м.н., доцент, Общая больница Тампы, (Тампа, США)
Медведев Владимир Эрнстович — к.м.н., доцент, Российский университет дружбы народов (Москва, Россия)
Михин Вадим Петрович — д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия)
Никитин Игорь Геннадиевич — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Никифоров Виктор Сергеевич — д.м.н., профессор, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)
Ребров Андрей Петрович — д.м.н., профессор, Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского (Саратов, Россия)
Сайфудинов Рустам Ильхамович — д.м.н., профессор, Оренбургская государственная медицинская академия (Оренбург, Россия)
Стаценко Михаил Евгеньевич — д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия)
Супонева Наталья Александровна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующая отделением нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)
Ткачева Ольга Николаевна — д.м.н., профессор, Российский геронтологический научно-клинический центр РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Хохлачева Наталья Александровна — д.м.н., профессор, Ижевская государственная медицинская академия (Ижевск, Россия)
Чесникова Анна Ивановна — д.м.н., профессор, РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)
Ягода Александр Валентинович — д.м.н., профессор, Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия)
Якушин Сергей Степанович — д.м.н., профессор, Рязанский государственный медицинский университет им. И.И. Павлова (Рязань, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бойцов Сергей Анатольевич — д.м.н., профессор, академик РАН, РКНПК Минздрава РФ (Москва, Россия)
Васюк Юрий Александрович — д.м.н., профессор, МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)
Игнатенко Григорий Анатольевич — д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького (Донецк, Украина)
Мазуров Вадим Иванович — д.м.н., профессор, академик РАН, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)
Малеев Виктор Васильевич — д.м.н., профессор, академик РАН, ЦНИИ эпидемиологии Минздрава РФ (Москва, Россия)
Насонов Евгений Львович — д.м.н., профессор, академик РАН, НИИР им. В.А. Насоновой (Москва, Россия)
Никитин Юрий Петрович — д.м.н., профессор, академик РАН, НИИ терапии СО РАН (Новосибирск, Россия)
Скворцова Вероника Игоревна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Министрство здравоохранения РФ (Москва, Россия)
Терентьев Владимир Петрович — д.м.н., профессор, РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)
Трошина Екатерина Анатольевна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия)
Тюрин Владимир Петрович — д.м.н., профессор, Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Хохлов Александр Леонидович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Ярославский государственный медицинский университет (Ярославль, Россия)
Шляхто Евгений Владимирович — д.м.н., профессор, академик РАН, ФМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Научно-практический журнал для работников здравоохранения

Включён в Перечень ведущих рецензируемых периодических изданий ВАК Минобрнауки РФ

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

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

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Чернова Ольга Александровна
 o_chernova@medarhive.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ

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

Медицинский редактор

Ефремова Елена Владимировна, к.м.н., доцент кафедры терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (Ульяновск, Россия)

Научный консультант

Федоров Илья Германович, к.м.н., доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)

Верстка

Виталий Котов

Отдел распространения и рекламы

Бабяк Алина
 reklama@medarhive.ru

Тираж 3000 экземпляров.

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Свидетельство о регистрации
 ПИ № ФС77-45961 от 26 июля 2011 г.

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

Отпечатано в типографии «Onebook.ru»
 ООО «Сам Полиграфист»
 г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, корп. 5
 www.onebook.ru

Контент доступен под лицензией
 Creative Commons Attribution 4.0 License.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Статьи журнала представлены в Российской универсальной научной электронной библиотеке www.elibrary.ru

Подписной индекс в каталоге «Почта России» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2021-2



THE EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF — **Lyudmila Yu. Ilchenko** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF — **Nadezhda A. Bylova** — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

The Editorial Board

Tatiana V. Adasheva — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

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

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

Boris V. Vinogradsky — Dr. Sci. (Med.), University Hospitals Cleveland Medical Center (Cleveland, USA)

Gennady E. Gendlin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Leonid I. Dvoretzky — Dr. Sci. (Med.), prof., the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Tatyana V. Zaigonlikova — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Alexander A. Karabinenko — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Igor A. Karpov — Dr. Sci. (Med.), prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

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

Alexander S. Matveevskii — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, Tampa General Hospital (Tampa, USA)

Vladimir E. Medvedev — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the People's Friendship University of Russian (Moscow, Russia)

Vadim P. Mikhin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Kursk state medical university (Kursk, Russia)

Igor G. Nikitin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Victor S. Nikiforov — Dr. Sci. (Med.), prof., the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)

Andrey P. Rebrov — Dr. Sci. (Med.), prof., the Saratov State Medical University named after I.N. Razumovsky (Saratov, Russia)

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

Mikhail E. Statsenko — Dr. Sci. (Med.), prof., the Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Nataliya A. Suponeva — doctor of medical sciences, professor, member correspondent of the Russian Academy of Sciences, head of the department of neurorehabilitation and physiotherapy, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Olga N. Tkacheva — Dr. Sci. (Med.), prof., Russian Gerontology Clinical Research Center the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Natalia A. Hohlacheva — Dr. Sci. (Med.), prof., the Izhevsk State Medical Academy (Izhevsk, Russia)

Anna I. Chesnikova — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

Alexander V. Yagoda — Dr. Sci. (Med.), prof., the Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)

Sergey S. Yakushin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov (Ryazan, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Sergey A. Boitsov — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Russian cardiology research and production complex, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

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

Grigory A. Ignatenko — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Donetsk National Medical University. M. Gorky (Donetsk, Ukraine)

Vadim I. Mazurov — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)

Victor V. Maleev — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, professor, the Central Research Institute for Epidemiology (Moscow, Russia)

Evgeny L. Nasonov — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, the Institute of rheumatology of the Russian Academy of Medical Science (Moscow, Russia)

Yuri P. Nikitin — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the Siberian Branch of the Russian Academy of Science (Novosibirsk, Russia)

Veronica I. Skvortsova — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Russian Ministry of Health (Moscow, Russia)

Vladimir P. Terentev — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

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

Vladimir P. Tiurin — Dr. Sci. (Med.), prof., the National medical and surgical center of N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

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

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

Scientific and practical journal for health professionals

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



THE RUSSIAN ARCHIVES OF INTERNAL MEDICINE

www.medarhive.ru

APRIL 2021 (№ 2(58))

FOUNDER AND PUBLISHER

«SYNAPSE» LLC

107076, Moscow, Korolenko str., 3A, of. 18B

info@medarhive.ru

CHIEF EXECUTIVE OFFICER

Olga A. Chernova

o_chernova@medarhive.ru

JOURNAL EDITORIAL OFFICE

107076, Moscow, Korolenko str., 3A, of. 18B

Phone: +7(495)777-41-17

MEDICAL EDITOR

Elena V. Efreмова, Cand. Sci. (Med.), assistant professor, Department of General Medicine and Occupational Diseases, Medical Faculty, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Federal State Budgetary Educational Institution «Ulyanovsk State University» (Ulyanovsk, Russia)

SCIENTIFIC CONSULTANTS

Ilya G. Fedorov — Cand. Sci. (Med.), assistant professor,

the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

PAGE-PROOFS

Kotov Vitaly

ADVERTISING

Badiak Alina

reklama@medarhive.ru

Circulation 3000 exemplars

It is registered by state committee of the Russian Federation on the press

The certificate on registration of mass media ПИ № ФС77-45961, 26 July 2011

ISSN 2226-6704 (Print)

ISSN 2411-6564 (Online)

Printed «Onebook.ru»

«Sam Poligrafist»

Moscow, Volgograd Prospect, 42-5

www.onebook.ru

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

The journal is included in Russia Science Citation Index (RSCI)

Journal data are published on website of Russian General Scientific Electronic Library www.elibrary.ru

Subscription index in the catalogue «Russian Post» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2021-2

СОДЕРЖАНИЕ

ЛЕКЦИИ

*М.А. Карнаушкина, А.Д. Струтынская,
С.Л. Бабак, М.В. Горбунова*
КТ-признаки инфекционного бронхоолита.
Руководство пользователя для клинициста 85

*А.М. Шутов, Е.В. Ефремова,
М.В. Мензоров, В.А. Серов,
А.А. Самошилова*
Современная концепция — почечный континуум
(острое повреждение почек, острая болезнь
почек, хроническая болезнь почек) 94

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

В.Н. Ларина, В.И. Лунев
Значение биомаркеров в диагностике и
прогнозировании сердечной недостаточности
в старшем возрасте 98

*Н.Т. Ватутин, А.Н. Шевелёк,
В.В. Венжега*
Место пациентов с промежуточной фракцией
выброса левого желудочка в общей популяции
больных хронической сердечной
недостаточностью 111

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

З.Д. Михайлова, Д.В. Пивоваров, А.Р. Пивоварова
Особенности острого коронарного синдрома
в сочетании с онкологическими заболеваниями
у пациентов пожилого и старческого возраста 122

*С.П. Лукашик, О.В. Алейникова, В.М. Цыркунов,
И.А. Карпов, Я.И. Исайкина, О.В. Красько*
Оценка трансплантации мезенхимальных
стволовых клеток из костного мозга у пациентов
с циррозом печени, вызванным вирусом
гепатита С (пилотное исследование) 132

РАЗБОР КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

*И.Т. Муркамилов, К.А. Айтбаев,
И.О. Кудайбергенова, В.В. Фомин,
Ж.А. Муркамилова, Ф.А. Юсупов*
Поражение мышечной системы при COVID-19 146

*Д.Ю. Кулаков, В.В. Лялина, Э.А. Скрипниченко,
С.Г. Приписнова, А.А. Максимов, А.Б. Шехтер,
И.Г. Никитин*
Тофусная подагра как причина синдрома
запястного канала и дисфункции сухожилий
сгибателей кисти 154

С 2016 ГОДА СТАТЬИ В ЖУРНАЛ ПРИНИМАЮТСЯ ЧЕРЕЗ РЕДАКЦИОННУЮ ПЛАТФОРМУ:

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

НОВЫЕ ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2019):

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

CONTENT

LECTURES

*M.A. Karnaushkina, A.D. Strutynskaya,
S.L. Babak, M.V. Gorbunova*
Characteristics Radiologic Signs of Infectious
Bronchiolitis. A Practical Approach for the General
Doctors 85

*A.M. Shutov, E.V. Efremova,
M.V. Menzorov, V.A. Serov,
A.A. Samoshilova*
Modern concept — renal continuum
(acute kidney injury, acute kidney disease,
chronic kidney disease) 94

REVIEW ARTICLES

V.N. Larina, V.I. Lunev
The Value of Biomarkers in the Diagnosis
and Prognosis of Heart Failure in Older Age 98

*N.T. Vatutin, A.N. Shevelok,
V.V. Venzheha*
Position of Patients with Mid-Range
Ejection Fraction in the General Chronic
Heart Failure Population 111

ORIGINAL ARTICLE

Z.D. Mikhailova, D.V. Pivovarov, A.R. Pivovarova
Features of Acute Coronary Syndrome
in Combination with Oncological Diseases
in Elderly and Senile Patients 122

*S.P. Lukashyk, O.V. Aleinikova, V.M. Tsyrukunov,
I.A. Karpov, Y.I. Isaykina, O.V. Krasko*
Evaluation Transplantation of Bone-Derived
Mesenchymal Stem Cell in the Patients with
Hepatitis C-Related Liver Cirrhosis (Pilot Study) 132

ANALYSIS OF CLINICAL CASES

*I.T. Murkamilov, K.A. Aitbaev,
I.O. Kudaibergenova, V.V. Fomin,
Zh.A. Murkamilova, F.A. Yusupov*
Damage of the Muscle System in Covid-19 146

*D.Y. Kulakov, V.V. Lyalina, E.A. Skripnichenko,
S.G. Pripisnova, A.A. Maksimov, A.B. Shehter,
I.G. Nikitin*
Tophaceous Gout Causing the Carpal Tunnel
Syndrome and Flexor Digitorum Dysfunction:
A Case Report 154

SINCE 2016, ARTICLES IN THE JOURNAL HAVE BEEN ACCEPTED
THROUGH THE EDITORIAL PLATFORM:

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

NEW GUIDELINES OF PUBLICATION FOR AUTHORS OF ARTICLES (2019):

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

М.А. Карнаушкина*¹, А.Д. Струтынская²,
С.Л. Бабак³, М.В. Горбунова³

¹— Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева, Москва, Россия

²— Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская Медицинская Академия непрерывного профессионального образования», Москва, Россия

³— Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова», Москва, Россия

КТ-ПРИЗНАКИ ИНФЕКЦИОННОГО БРОНХИОЛИТА. РУКОВОДСТВО ПОЛЬЗОВАТЕЛЯ ДЛЯ КЛИНИЦИСТА

М.А. Karnaushkina*¹, A.D. Strutynskaya², S.L. Babak³, M.V. Gorbunova³

¹— Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Peoples' Friendship University of Russia» (RUDN University), Department of Internal Medicine with a course of cardiology and functional diagnostics named after academician V.S. Moiseev, Moscow, Russia

²— Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

³— Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

Characteristics Radiologic Signs of Infectious Bronchiolitis. A Practical Approach for the General Doctors

Резюме

Термин «бронхиолит» объединяет гетерогенную группу заболеваний воспалительной природы, анатомическим субстратом которых являются воздухопроводящие пути без хрящевой стенки — бронхиолы. Несмотря на этиологическое разнообразие бронхиолитов, патоморфологически они проявляются определенным набором изменений в легочной ткани. Это определяет сходство визуализации различных типов бронхиолитов при проведении компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ). Залогом успешной диагностики бронхиолита является четкое понимание определения данной патологии и комплексный анализ врачом-клиницистом анамнестических, клинико-лабораторных и рентгенологических данных. В данной статье рассматриваются три типа клеточного бронхиолита, которые объединены визуализацией паттерна «дерево в почках» при проведении КТ органов клетки: инфекционный, аспирационный бронхиолиты и диффузный панбронхиолит.

Ключевые слова: компьютерная томография, инфекционный бронхиолит, аспирационный бронхиолит, центрилобулярные узелки, «дерево в почках»

Конфликт интересов

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

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 31.01.2021 г.

Принята к публикации 09.02.2021 г.

Для цитирования: Карнаушкина М.А., Струтынская А.Д., Бабак С.Л. и др. КТ-ПРИЗНАКИ ИНФЕКЦИОННОГО БРОНХИОЛИТА. РУКОВОДСТВО ПОЛЬЗОВАТЕЛЯ ДЛЯ КЛИНИЦИСТА. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(2): 85-93. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-2-85-93

Abstract

The «bronchiolitis» unites a heterogeneous group of diseases of inflammatory nature, the anatomical substrate of which are Airways without cartilage wall-bronchioles. Despite the etiological diversity of bronchiolitis, pathomorphological they manifest a certain set of changes in the lung tissue. This determines the similarity of visualization of different types of bronchiolitis during computed tomography of the chest. The key to successful diagnosis of bronchiolitis is a clear understanding of the definition of this pathology and a comprehensive analysis by a Clinician of anamnestic, clinical,

*Контакты: Мария Александровна Карнаушкина, e-mail: kar3745@yandex.ru

* Contacts: Maria A. Karnaushkina, e-mail: kar3745@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8791-2920>

laboratory and radiological data. In this article, we will consider three types of cellular bronchiolitis, which are combined by imaging on computed tomography of the chest pattern «tree in the kidneys»: infectious, aspiration bronchiolitis and diffuse panbronchiolitis.

Key words: *computed tomography, infectious bronchiolitis, aspiration bronchiolitis, centrilobular micronodules, tree-in-bud opacities*

Conflict of interests

The authors declare that this study, its theme, subject and content do not affect competing interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 31.01.2021

Accepted for publication on 09.02.2021

For citation: Karnaukhina M.A., Strutynskaya A.D., Babak S.L. et al. Characteristics Radiologic Signs of Infectious Bronchiolitis. A Practical Approach for the General Doctors. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(2): 85-93. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-2-85-93

Введение

Термин «бронхиолит» объединяет гетерогенную группу заболеваний воспалительной природы, анатомическим субстратом которых являются воздухопроводящие пути без хрящевой стенки диаметром менее 2 мм — бронхиолы [1, 2].

Несмотря на этиологическое разнообразие бронхиолитов, патоморфологически они проявляются определенным набором изменений в легочной ткани. Это определяет сходство визуализации различных типов бронхиолитов при проведении компьютерной томографии (КТ).

Для постановки диагноза и эффективного дифференциально-диагностического поиска важно унифицированное использование данного термина клиницистами, рентгенологами и патологами. Например, гиперчувствительный пневмонит, который морфологически и патофизиологически является бронхиолитом, не всегда расценивается как бронхиолит пульмонологами и терапевтами.

Говоря о клинике бронхиолита, данный диагноз бывает не просто заподозрить при первичном обращении пациента с жалобами на кашель и одышку. Эти признаки неспецифичны и встречаются при широком спектре как заболеваний легких, так и внелегочных патологий (например, при коллагенозах и других аутоиммунных заболеваниях) [3, 4]. Использование КТ органов грудной клетки (ОГК), как наиболее доступного метода косвенной оценки морфологических изменений легочной паренхимы, является важным шагом в постановке правильного диагноза.

Таким образом, залогом успешной диагностики бронхиолита является четкое понимание определения данной патологии и комплексный анализ врачом-клиницистом анамнестических, клинико-лабораторных и рентгенологических данных.

Классификация бронхиолитов

Различные классификации бронхиолитов, представленные в литературе, базируются на этиологических, морфологических, клинических или радиологических критериях. Наиболее рациональным и часто используемым является деление бронхиолита по гистологическим характеристикам. Это дает возможность

разделить все заболевания малых дыхательных путей на строго определенные группы, для каждой из которых можно выделить свой набор морфологических и рентгенологических признаков, очертить спектр этиологических факторов и клинических симптомов. Такая стратегия позволяет создать модель диагностического поиска [2, 4].

Согласно гистологической классификации, бронхиолиты подразделяют на клеточные (пролиферативные) и констриктивные (облитерирующие).

Клеточный (воспалительный или пролиферативный) бронхиолит характеризуется скоплением в стенке бронхиол воспалительных клеток и заполнением их просвета слизью или экссудатом [2, 4]. К клеточным бронхиолитам относятся инфекционный, респираторный, аспирационный и фолликулярный бронхиолиты, гиперчувствительный пневмонит и диффузный панбронхиолит.

Констриктивный (облитерирующий) бронхиолит — результат нарушения процессов регенерации эпителия и подслизистой бронхиол на фоне хронического патологического процесса. Следствием этого является развитие фиброза и сужение просвета малых дыхательных путей [3, 4]. Облитерирующий бронхиолит может быть самостоятельным заболеванием (идиопатический констриктивный бронхиолит) или возникнуть при других патологических состояниях (при аутоиммунных заболеваниях, как проявление хронического отторжения после трансплантации, вследствие некоторых вирусных инфекций, чаще всего перенесенных в детском возрасте) (табл.1) [5].

Компьютерная томография

Возможности рентгенографии для визуализации структуры мелких дыхательных путей весьма ограничены. Это связано как с разрешающей способностью рентгенографии, так и с суммарным эффектом, не позволяющим отчетливо дифференцировать те структуры, которые вовлекаются в патологический процесс при бронхиолите. Иногда на рентгенограммах можно увидеть локальное повышение прозрачности легочной ткани при выраженном обструктивном компоненте заболевания, усиление легочного рисунка за счет интерстициального компонента, появление его сетчатости [2, 6].

Таблица 1. Классификация бронхиолита [4]
Table 1. Classification of bronchiolitis

Основные патологические типы/ Pathologic types	Клинические и морфологические типы/ Clinical and morphologic types	Причины/ Causes
Клеточный бронхиолит/ Cellular bronchiolitis	Инфекционный бронхиолит Infectious bronchiolitis	Бактерии, микоплазмы, грибы, вирусы Bacterial, mycobacterial, fungal, and viral
	Аспирационный бронхиолит Aspiration bronchiolitis	Хроническая аспирация Aspiration
	Респираторный бронхиолит Respiratory bronchiolitis	Курение Smoking
	Гиперчувствительный пневмонит Hypersensitivity pneumonitis	Аллергия Allergic
	Фолликулярный бронхиолит Follicular bronchiolitis	Аутоиммунные процессы Autoimmunity states
	Панбронхиолит Panbronchiolitis	Не известна Unknown
Констриктивный бронхиолит Constrictive bronchiolitis	Констриктивный бронхиолит Constrictive bronchiolitis	Идиопатический Посттрансплантационный Аутоиммунный Idiopathic Posttransplantation Autoimmunity

КТ является методом выбора для подтверждения наличия у пациента бронхиолита, поскольку разрешающей способности хватает для оценки состояния структур вторичной дольки, что играет ключевую роль в постановке диагноза. Вторичная долька — это минимальная структурная единица легкого, окруженная соединительной тканью, границы которой могут быть визуализированы на КТ (рис. 1). Терминальная бронхиола проходит в центре вторичной дольки (в аксиальном интерстиции), распадаясь дистальнее на респираторные бронхиолы и еще более мелкие воздухопроводящие пути. Именно структуры, расположенные дистальнее терминальных бронхиол, в первую очередь вовлекаются в патологический процесс при бронхиолите.

На КТ патологически измененные бронхиолы в зависимости от среза отображаются по-разному. Они могут выглядеть как центрилобулярные (внутридольковые)

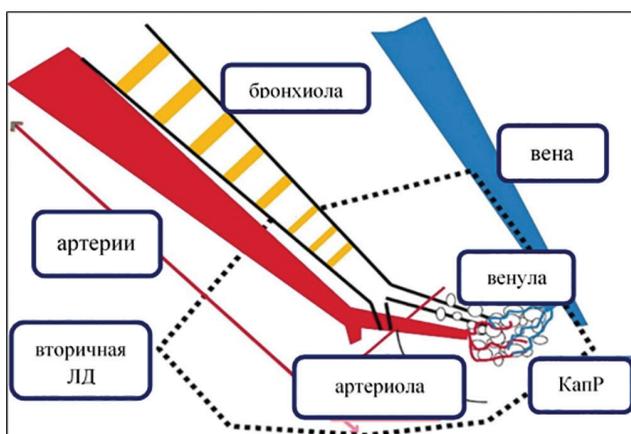


Рисунок 1. Схематическое строение вторичной легочной дольки (по J.A. Verschakelenetal) [6]

Примечания: ЛД — легочная долька; КапР — капиллярное русло

Figure 1. Diagram of the structure of the secondary pulmonary lobule

Notes: LD-pulmonary lobule; CapR-capillaries

узелки — при расположении бронхиолы перпендикулярно плоскости сканирования, или как центрилобулярные ветвящиеся Y-структуры с мелкими узелками на концах — при параллельном ходе бронхиолы, что внешне похоже на веточку цветущего дерева. За такое сходство этот паттерн получил образное название «дерева в почках» [1, 4].

Поскольку внутридольковые узелки, исходя из названия, расположены в центре вторичной дольки, они отсутствуют в легочной паренхиме на границе с плеврой (включая плевральные щели), что является важным дифференциальным признаком [4, 6-8]. Центрилобулярные узелки могут быть вариабельны по размерам и плотности: от микроузелков (размерами до 3 мм, по классификации сообщества Fleischner, [1]) до узелков до 1 см в диаметре; от узелков плотности «матового стекла» до очагов консолидации [9, 10].

Наличие таких центрилобулярных узелков, утолщение стенок бронхиол, заполнение их просвета экссудатом или слизью, формирование бронхиолоэктазов и «воздушных ловушек» характерно для клеточного бронхиолита (рис. 2). Последние возникают вследствие сужения просвета малых воздухопроводящих путей [10].

Однако центрилобулярные узелки могут возникать и при перибронхиальном воспалении вследствие повышения плотности легочной ткани в центре вторичной дольки. В этом случае ни на одном из срезов не будет «дерева в почках». Такую картину можно наблюдать при констриктивном бронхиолите, рентгенологическая картина которого определяется необратимыми фиброзными изменениями и концентрическим сужением бронхиол [9, 11, 12].

В таблице 2 представлена дифференциальная диагностика трех типов клеточного бронхиолита, которые объединены визуализацией паттерна «дерево в почках». При проведении КТ органов клетки: инфекционный и аспирационный бронхиолиты, диффузный панбронхиолит (табл. 2).

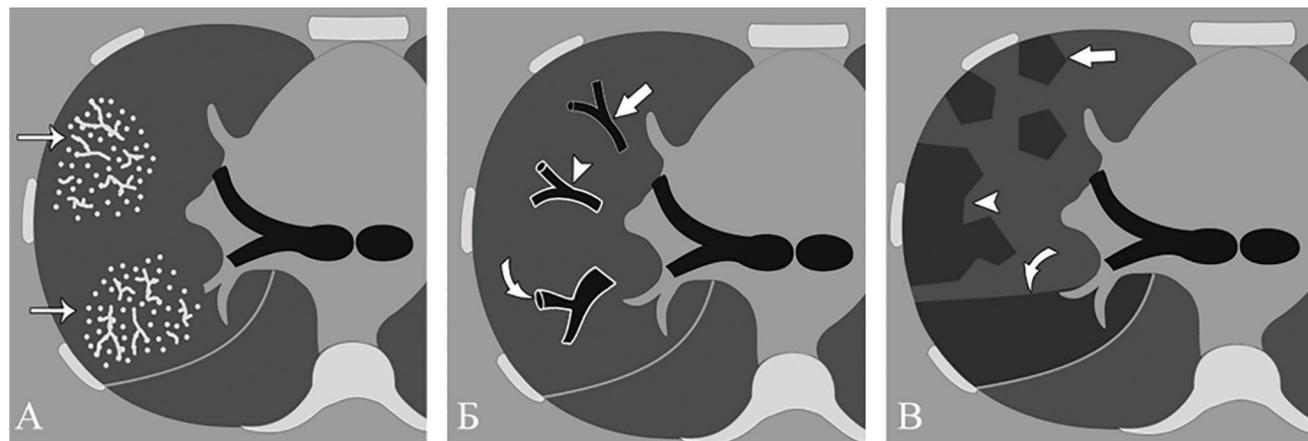


Рисунок 2. Схематическое изображение основных КТ-паттернов при клеточных бронхиолитах [2].

- А. Центрилобулярные узелки в сочетании с Y-структурами — паттерн «дерево в почках». Обращает внимание типичное распространение внутрилобульных узелков, субплевральные зоны свободны
 Б. Различные варианты визуализации бронхов: неизмененный бронх (стрелка), бронх с утолщенной и уплотненной стенкой (головка стрелки), бронхоэктазия с отсутствием нормального сужения бронха по направлению к периферии (изогнутая стрелка)
 В. Мозаичная плотность легочной ткани: неравномерная вентиляция паренхимы легких вследствие сужения просвета отдельных бронхиол

Figure 2. Diagram of the main CT patterns in cellular bronchiolitis [2]

- A. Centrilobular nodules combined with Y-structures — the «tree-in-bud» pattern. Note the typical feature of centrilobular nodules — that subpleural zones are free.
 B. Different patterns of visualization of the bronchi: normal bronchus (arrow), bronchus with a thickened wall (arrow head), bronchiectasia with the absence of normal bronchial narrowing towards the periphery (curved arrow)
 C. Mosaic attenuation: uneven ventilation of the lung parenchyma due to narrowing of the of bronchioles

Таблица 2. Дифференциальная диагностика клеточных бронхиолитов (по A.V. Bernikeretal) [9]

Table 2. Systematic approach to the diagnosis of bronchiolitis

Тип бронхиолита Types of bronchiolitis	КТ-признаки CT signs	Клинические особенности Clinical features
Аспирационный Aspiration bronchiolitis	«Дерево в почках» Часто локальный, фокальным или мультифокальным При хронизации — бронхо- и бронхиолоэктазы, фиброз Tree-in-bud, progresses to bronchiectasis and fibrosis	Предрасположенность к развитию аспирации Risk of aspiration
Инфекционный Infectious bronchiolitis	«Дерево в почках» Асимметричный Фокальный или мультифокальный При наличии кавитаций и бронхоэктазов исключить микобактериоз Tree-in-bud opacities, bronchiectasis and bronchial wall thickening	Неспецифические признаки ОРЗ + сухой кашель + одышка Non-specific signs of ARI: dry cough + shortness of breath
Гиперчувствительный пневмонит Hypersensitivity pneumonitis	Чаще — диффузные, симметричные центрилобулярные узелки плотности матового стекла ± «воздушные ловушки» ± мозаичное ослабление плотности легочной ткани Diffuse ground-glass centrilobular micronodules with superimposed mosaic attenuation, air trapping	В анамнезе — возможный контакт с аллергеном ± симптомы интоксикации, бронхообструктивный синдром Allergic +temperature ± bronchial obstruction
Респираторный Respiratory bronchiolitis	Билатеральные диффузные узелки, с преобладанием в верхних долях Diffuse nodules, predominantly in the upper lobes	Статус «курильщика» Smoking
Фолликулярный Follicular bronchiolitis	Билатеральные узелки диффузные или, реже, фокальные (с перибронхиальным распределением) Часто сочетается с другими легочными проявлениями коллагенозов Centrilobular nodules, which may have solid or ground-glass attenuation	Развивается на фоне аутоиммунных заболеваний (ревматоидный артрит, синдром Шегрена) Can be seen in the setting of autoimmune disease (rheumatoid arthritis and Sjögren syndrome)
Диффузный панбронхиолит Panbronchiolitis	«Дерево в почках» Центрилобулярные узелки Утолщение стенки бронхиол Прогрессирование с с формированием бронхоэктазов, кист, булл, «воздушных ловушек» Centrilobular nodules, tree-in-bud opacities, bronchiolectasis, and mosaic attenuation and/or air trapping that characteristically involve all pulmonary lobes	Хронический синусит ± кашель, одышка Частое высевание <i>P. aeruginosa</i> , <i>H. influenzae</i> из мокроты There is an association with chronic sinusitis and <i>P. aeruginosa</i> , <i>H. influenzae</i>

Примечание: ОРЗ — острое респираторное заболевание
 Note: ARI — acute respiratory disease

С целью лучшей визуализации бронхов и сосудов, и разграничения очагов различной этиологии применяются такие методы постпроцессионной обработки данных компьютерной томографии, как реконструкция в режимах максимальной (MIP) и минимальной интенсивности (MinIP) [13].

Инфекционный бронхиолит

Острый инфекционный бронхиолит наиболее распространен среди детей первых лет жизни и чаще всего вызывается респираторным синцитиальным вирусом [5]. Однако инфекционный бронхиолит может быть проявлением респираторной вирусной инфекции и у взрослых, развиваясь при инфицировании различными вирусами (респираторным синцитиальным, вирусами гриппа, парагриппа, аденовирусом), бактериальной инфекции (например, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae*), и заражении микоплазмами или хламидиями [12, 14].

Обычно инфекционный бронхиолит у детей манифестирует с невысокой лихорадки, ринита и незначительного сухого кашля, прогрессируя с течением заболевания до тахипноэ, появлением рассеянных сухих и мелкопузырчатых хрипов, инспираторной крепитации [5]. Важно помнить, что перенесенный в первые 2 года жизни тяжелый аденовирусный бронхиолит и, в редких случаях, бронхиолит, вызванный *M. pneumoniae*, может стать причиной серьезных осложнений, таких как констриктивный бронхиолит, локализованная или двухсторонняя панлобулярная эмфизема, лобулярная гипоплазия, в том числе, в структуре синдрома Суайра-Джеймса-Маклеода (Swyer-James-MacLeod syndrome) могут сформироваться бронхо- и бронхиолоэктазы [16].

Для взрослых характерна более стертая клиническая картина. Вначале заболевание проявляется симптомами острой респираторной инфекции, позже присоединяются жалобы на одышку и сухой, часто приступообразный кашель. Для аускультативной картины характерно ослабленное везикулярное дыхание с сухими хрипами на выдохе и инспираторная крепитация [3].

Помимо вышеперечисленных возбудителей бронхиолит может являться признаком бронхогенного распространения туберкулеза. При разрушении микобактерий выделяются оксигенированные миколовые кислоты, которые индуцируют накопление в макрофагах липидов [17]. Кроме того, *M. tuberculosis* ингибирует синтез сурфактанта [18]. Оба этих патологических воздействия приводят к закупорке бронхоиол вязким секретом. Такое состояние неизбежно приведет к развитию воспаления вокруг подобных мелких скоплений. Воспалительной реакции также будет способствовать постепенное накопление микобактериальных антигенов в закупоренных альвеолах. Именно этот локальный воспалительный процесс обуславливает КТ-картину бронхиолита, в том числе, паттерна «дерево в почках» [19]. Дальнейшее прогрессирование обусловлено распространением микобактерий и воспаления по путям коллатеральной вентиляции — порам Кона и каналам Ламберта. Зачастую

данный бронхиолит прогрессирует в казеозную пневмонию с последующим формированием каверн. При этом патоморфологами отмечено, что формирование полостей начинается так же центрилобулярно, то есть из места первичной локализации *M. Tuberculosis* [19].

Хронический бронхиолит

Хронический инфекционный бронхиолит — термин, используемый чаще патоморфологами при описании изменений малых дыхательных путей на микроскопическом уровне. Определенных клинических критериев для постановки данного диагноза нет. Хроническое воспаление малых дыхательных путей часто имеет микобактериальную природу (туберкулез или нетуберкулезный микобактериоз), но может вызываться *Paeruginosa* или иметь грибковую этиологию, например, при инвазивном аспергиллезе. В подобных случаях заболевание обычно имеет стертую клиническую картину, преобладающим симптомом которой является одышка различной выраженности, иногда сочетающаяся с кашлем. При проведении спирометрии чаще всего выявляются изменения по обструктивному типу [20].

КТ-картина инфекционного бронхиолита не дает возможности судить о его этиологии. Воспаление малых дыхательных путей приводит к заполнению патологическим секретом бронхоиол и, следовательно, к появлению центрилобулярных узелков различной плотности, паттерна «дерево в почках», утолщению стенок бронхов. Распространенность патологических изменений может быть различной, чаще асимметричной, и включает одну или несколько легочных долей (рис. 3).

Бронхиолит микобактериальной этиологии (туберкулезной и не туберкулезной) бывает сложно дифференцировать от заболевания, вызванного другим возбудителем. На правильный диагностический путь может натолкнуть наличие других изменений — участка консолидации (часто в верхней доле легкого), иногда сочетающегося с полостью распада, бронхо- и бронхиолоэктазами при длительном течении воспалительного процесса, кальцинированными внутривидными лимфатическими узлами [2]. При этом стоит учитывать, что признаки бронхиолита могут визуализироваться в отдаленных от участка консолидации областях легких, преобладавая в нижних долях [21].

При хроническом инфекционном бронхиолите, помимо непосредственных признаков воспаления малых дыхательных путей, можно обнаружить симптомы длительно текущего воспалительного процесса в легких: бронхо- и бронхиолоэктазы, участки фиброза, фиброателектазы (рис. 4, 5) [2, 7, 13, 14].

Аспирационный бронхиолит

Аспирационный бронхиолит является одним из проявлений поражения легочной ткани при аспирации. Несмотря на достаточную распространенность, данный тип бронхиолита редко диагностируется из-за неспецифичности клинических признаков. По течению

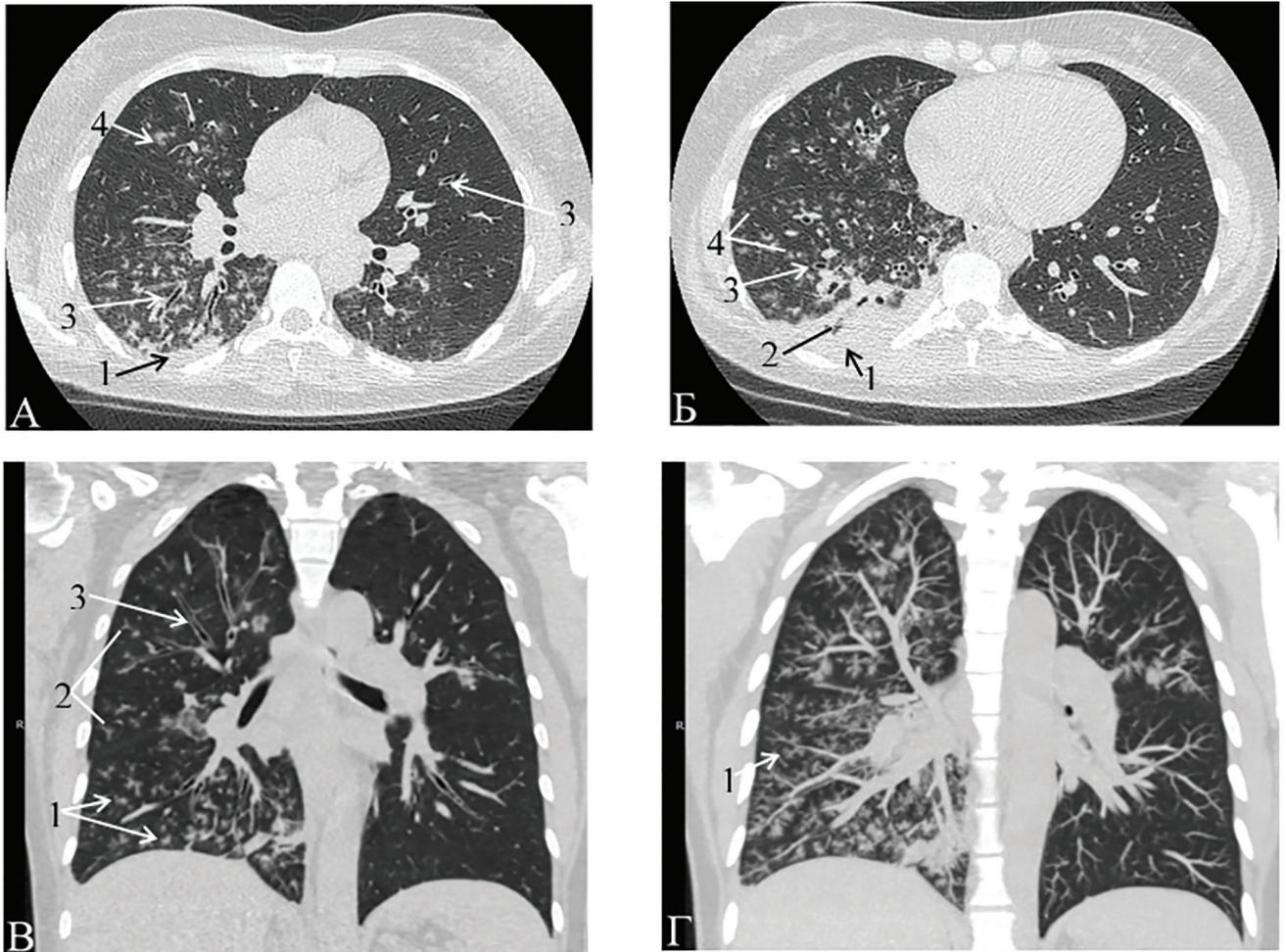


Рисунок 3. Результаты КТ женщины 43 лет с внебольничной правосторонней полисегментарной пневмонией средней степени тяжести

А, Б. Участок консолидации в S6,9,10 правого легкого (1) с сохраняющейся воздушной бронхограммой (2). Стенки бронхов обоих легких утолщены, уплотнены (3). В обоих легких — центрилобулярные узелки плотности матового стекла с нечеткими контурами (4)

В. Реконструкция в коронарной плоскости. Определяются множественные центрилобулярные узелки плотности матового стекла (1), больше в правом легком, паттерн «дерево в почках» (2). Стенки бронхов утолщены, утолщены (3)

Г. Реконструкция в режиме проекции максимальной интенсивности (MIP) позволяет лучше визуализировать уплотненные и заполненные экссудатом малые дыхательные пути (1), больше справа

Figure 3. 43-year-old women with community-acquired right-sided polysegmental pneumonia of moderate severity

A, B. Area of consolidation in S6,9,10 of the right lung (1) with a air bronchogram (2). The walls of the bronchi of both lungs are thickened, hardened (3). In both lungs there are centrilobular nodules of ground-glass (4)

C. Reconstruction in the coronary plane. There are multiple centrilobular nodules of ground-glass (1), more in the right lung, a «tree-in-bud» pattern (2). The walls of the bronchi are thickened (3)

D. Maximum Intensity Projection (MIP) reconstruction allows for better visualization of compressed and exudated small airways (1), more on the right

аспирационный бронхолит, также как инфекционный, может быть острым или, при постоянных микроаспирациях, хроническим. Гистологически аспирационный бронхолит представляет собой асептическое воспаление бронхиол и перибронхиолярной ткани, с формированием гранулем с часто обнаруживаемым аспирированным материалом [15, 16].

Вероятность аспирации повышается у лежачих пациентов, а также при наличии дисфагии [16]. Соответственно, при тяжелых состояниях больных необходимо проявлять настороженность в отношении возможности развития аспирационного бронхолита: при неврологических заболеваниях (инсульте, черепно-мозговой травме, рассеянном склерозе), раке гортани, заболеваниях пищевода (опухоль, ахалазии, эзофагите с формированием стриктур, дивертикуле пищевода, трахеопищеводном свище и большой диафрагмальной грыже) [15, 16].

Обычно аспирационный бронхолит манифестирует длительно продолжающимся кашлем с отхождением прозрачной мокроты, бронхоспазмом и одышкой. Зачастую данные симптомы расцениваются как течение бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких, рефрактерных к терапии стероидами и бронходилататорами. Поэтому диагноз ставится только на этапе хронизации патологического процесса в легких, когда формируются бронхоэктазы и фиброзные изменения в легочной ткани, развивается дыхательная недостаточность [13].

На КТ изменения часто преобладают с нижних долей легких и представлены паттерном «дерево в почках» и центрилобулярными узелками различной плотности. Возможно как одностороннее распространение изменений (чаще правостороннее за счет более вертикального хода правого нижнедолевого бронха),

так и билатеральное поражение (рис. 6). Сопутствующие внелегочные находки, такие как заболевания пищевода, наличие объемного образования в области шеи или средостения, существенно облегчают дифференциальный

поиск. Это подчеркивает необходимость тщательного анализа врачом лучевой диагностики не только зоны интереса, но и всех анатомических структур, попавших в область сканирования [15, 16].

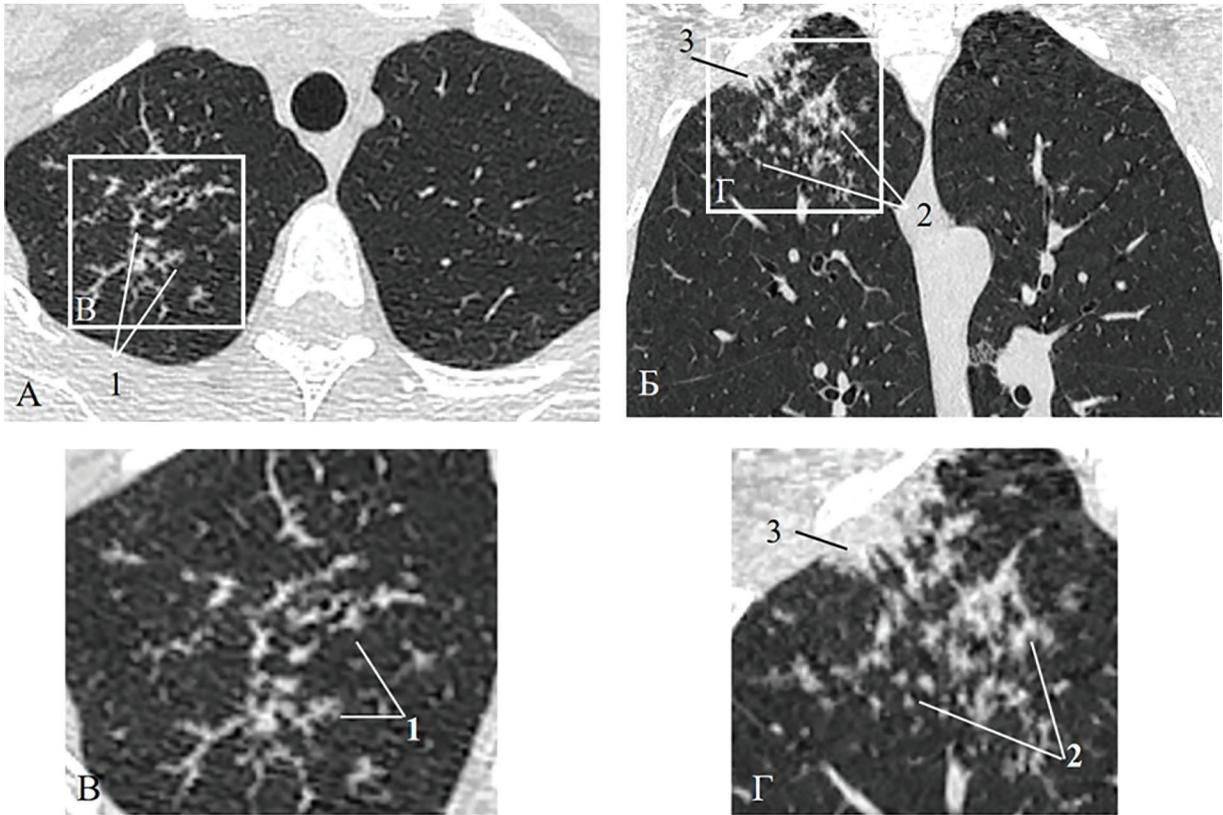


Рисунок 4. Результаты КТ женщины 32 лет с туберкулезом легких (МБТ+)

В S 1,2 правого легкого — паттерн «дерево в почках» (1) и мелкие центрилобулярные узелки (2), в некоторых местах с тенденцией к слипанию. Субплеврально в S1 правого легкого локализуется небольшой участок консолидации (3)

Figure 4. 32-year-old woman with pulmonary tuberculosis (MBT +)

In S1,2 of the right lung, there is a tree-in-bud pattern (1) and small centrilobular nodules (2). Subpleurally, a small area of consolidation is localized in S1 of the right lung (3)

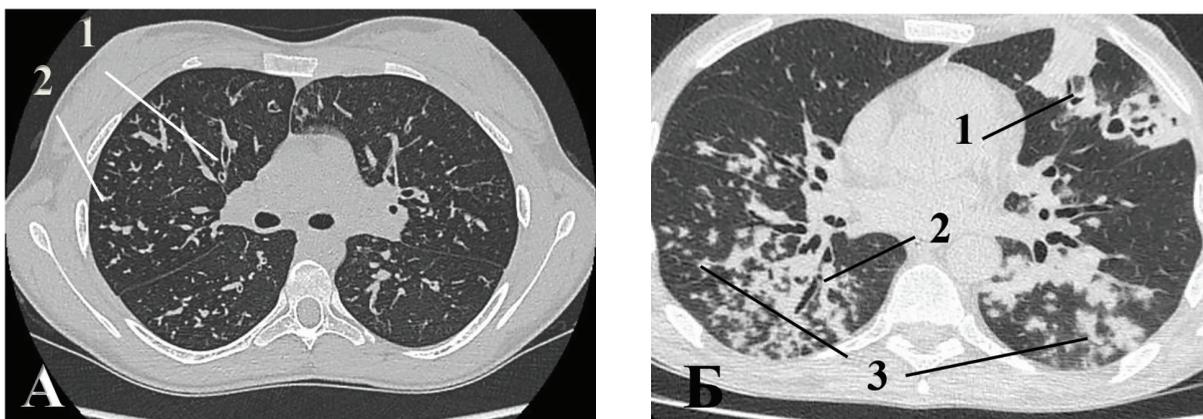


Рисунок 5. КТ-картина хронического инфекционного бронхиолита

А. МСКТ Девушки 17 лет с легочно-кишечной формой муковисцидоза (гомозигота по delta F-508). В обоих легких стенки бронхов уплотнены, утолщены, визуализируются цилиндрические бронхоэктазы (1). Диффузно в обоих легких представлен паттерн «дерево в почках» (2), сочетающийся с центрилобулярными узелками.

Б. МСКТ мужчины 58 лет с туберкулезом легких (МБТ+). В обоих легких визуализируются сливные участки консолидации с расширенными деформированными просветами бронхов (1) в их структуре. На остальном протяжении бронхиальное дерево также деформировано по типу цилиндрических бронхоэктазов (2). Преимущественно в нижних долях легких — множественные мелкие центрилобулярные узелки с тенденцией к слипанию (3)

Figure 5. CT picture of chronic infectious bronchiolitis

A. 17-year-old girl with pulmonary-intestinal cystic fibrosis (homozygous for delta F-508). In both lungs, the walls of the bronchi are compacted, thickened, and cylindrical bronchiectasis are visualized (1). Diffusely in both lungs there is a «tree in the kidney» pattern (2), combined with centrilobular nodules

B. 58-year-old man with pulmonary tuberculosis (MBT +). In both lungs, areas of consolidation with expanded deformed lumens of the bronchi (1) in their structure are visualized. For the rest of the length, the bronchial tree is also deformed like cylindrical bronchiectasis (2). Mainly in the lower lobes of the lungs — multiple small centrilobular nodules (3)

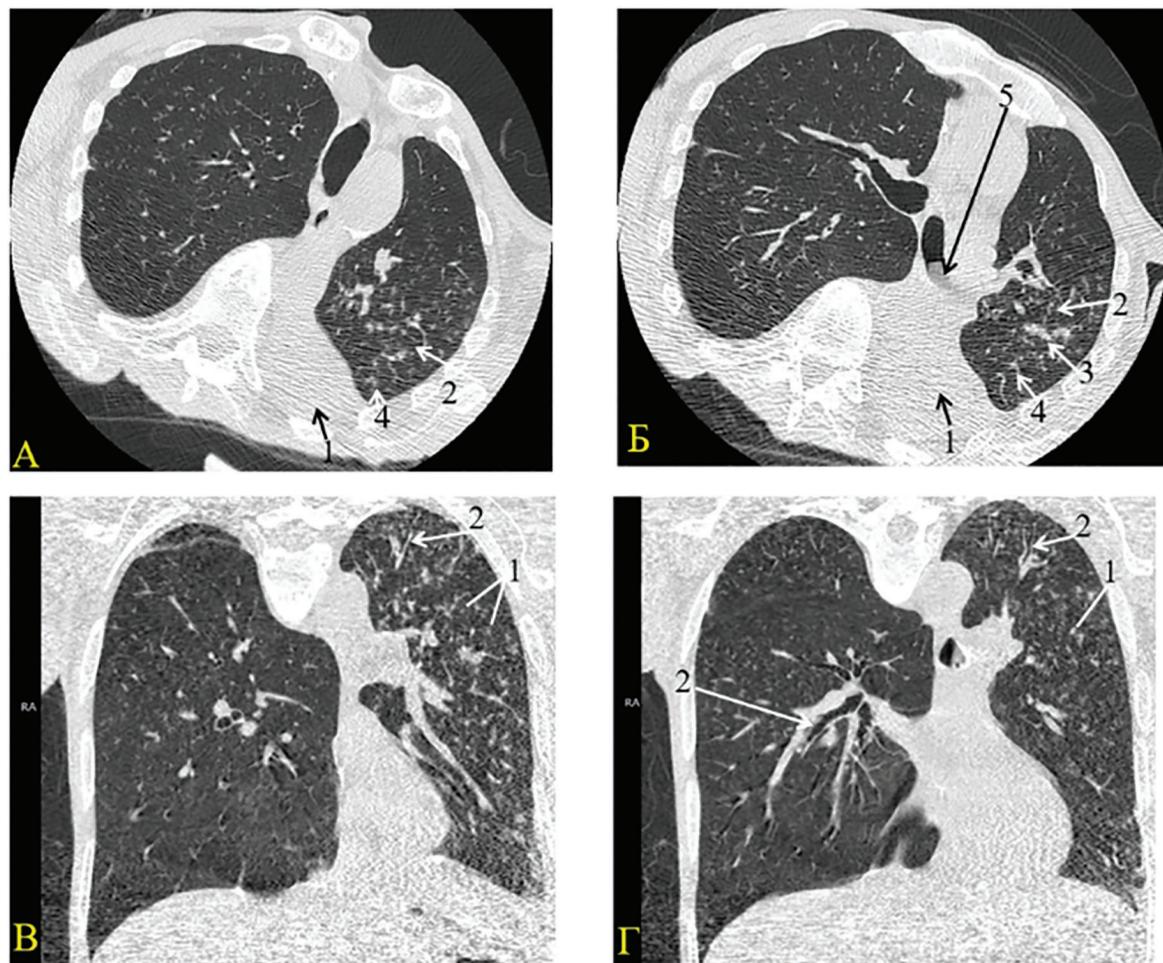


Рисунок 6. Результаты КТ женщины 59 лет с аспирационным бронхиолитом. У пациентки левосторонняя спастическая гемиплегия, псевдобульбарный синдром, симптоматическая эпилепсия в результате перенесенного ишемического инсульта. Исследование выполнено без задержки дыхания

А, Б. В S6 левого легкого очаг консолидации (1). Определяются центрилобулярные узелки плотности матового стекла (2), с тенденцией к слиянию (3), больше слева, паттерн «дерево в почках» (4). Просвет левого главного бронха заполнен патологическим содержимым (5)

В, Г. Реконструкция в коронарной плоскости. Определяется уменьшение в объеме нижней доли левого легкого. В обоих легких, больше слева, визуализируются центрилобулярные узелки плотности матового стекла (1). Стенки бронхов уплотнены, утолщены (2)

Figure 6. CT of a 59-year-old women with aspiration bronchiolitis. The patient has left-sided spastic hemiplegia, pseudobulbar syndrome, symptomatic epilepsy as a result of an ischemic stroke

А, Б. In S6 of the left lung, the focus of consolidation (1). There are centrilobular nodules of ground-glass (2), with a tendency to merge (3), more on the left, a «tree-in-bud» pattern (4). The lumen of the left main bronchus is filled with pathological contents (5).

С, D. Reconstruction in the coronary plane. Determined a decrease in the volume of the lower lobe of the left lung. In both lungs, more on the left, centrilobular nodules of ground-glass are visualized (1). The walls of the bronchi are thickened and thickened (2)

Диффузный панбронхиолит

Диффузный панбронхиолит встречается значительно реже остальных форм клеточного бронхиолита. Его первые («классические») случаи были описаны у жителей азиатских стран. Но на сегодняшний день диффузный панбронхиолит получил распространение и в других регионах. Диффузный панбронхиолит представляет собой неуклонно прогрессирующий патологический процесс в верхних и нижних дыхательных путях криптогенной этиологии. По-видимому, существует генетическая предрасположенность к данному заболеванию [2].

При морфологическом исследовании выявляется перибронхиолярная инфильтрация воспалительными клетками с гиперплазией бронхоальвеолярной лимфоидной ткани и скопление пенистых макрофагов

в интерстиции и альвеолярных пространствах [2, 9]. Единственными клиническими признаками развития диффузного панбронхиолита является наличие у пациентов хронического синусита, кашля и постепенное нарастание одышки с развитием обструктивных нарушений.

Ранние КТ-признаки включают распространенные центрилобулярные узелки и «дерево в почках» с преобладанием в нижних долях легких. С течением заболевания к этим признакам присоединяются бронхо- и бронхиолоэктазы, образуются воздушные ловушки, воздушные кисты с формированием мозаичного ослабления плотности легочной ткани. Стоит отметить, что для данной группы пациентов свойственно инфицирование *P. aeruginosa* с определением на КТ паттерна организирующейся пневмонии [2, 9].

Заключение

На примере трех типов клеточного бронхоиолита, проявляющихся сходными паттернами на КТ, была показана важность мультидисциплинарного подхода к постановке диагноза и необходимость анализа клинико-anamnestических данных и результатов инструментального обследования в совокупности.

Не стоит забывать, что у взрослых пациентов бронхоиолит часто развивается на фоне коморбидной легочной патологии. Поэтому при анализе результатов необходимо тщательно изучать все структуры, доступные визуализации, используя такие методы постпроцессинговой обработки изображений как режимы максимальной и минимальной интенсивности. При выявлении изменений, не укладывающихся в картину бронхоиолита, необходимо задуматься о наличии у пациента сопутствующего заболевания, в том числе и внелегочной этиологии, и провести диагностический поиск в данном направлении.

Вклад авторов:

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

М.А. Карнаушкина (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8791-2920>): генерация идеи и написание текста статьи

А.Д. Струтынская (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9325-5580>): выполнение работы по подбору, интерпретации и описанию иллюстративного материала, подбор и проведение анализа опубликованной литературы по теме статьи

С.Л. Бабак (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6571-1220>): разработка дизайна статьи

М.В. Горбунова (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9325-5580>): подготовка финальной версии статьи

Author Contribution:

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

M.A. Karnaushkina (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8791-2920>): generating an idea and writing an article text

A.D. Strutyanskaya (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9325-5580>): performing work on the selection, interpretation and description of illustrative material, selection and analysis of published literature on the topic of the article

S.L. Babak (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6571-1220>): article design development

M.V. Gorbunova (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9325-5580>): preparation of the final version of the article

Список литературы/ References:

- Hansell D.M., Bankier A.A., MacMahon H. et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging *Radiology*. 2008; 246(3): 697-722. doi: 10.1148/radiol.2462070712.
- Peter J. Winningham, Santiago Martínez-Jiménez, Melissa L. Rosado-de-Christenson et al. Bronchiolitis: A Practical Approach for the General Radiologist. *RadioGraphics*. 2017; 37(3): 1-18. doi: 10.1148/rg.2017160131.
- Devakonda A., Raof S., Sung A. et al. Bronchiolar disorders: a clinical-radiological diagnostic algorithm. *Chest*. 2010; 137(4): 938-951. doi: 10.1378/chest.09-0800.
- Eun-Young Kang, Ok Hee Woo, Bong Kyung Shin et al. Bronchiolitis: Classification, Computed Tomographic and Histopathologic

- Features, and Radiologic Approach. *J Comput Assist Tomogr*. 2009; 33(1): 32-41. doi: 10.1097/RCT.0b013e3181635e50.
- Овсянников Д.Ю. Острый бронхоиолит у детей. Вопросы практической педиатрии. 2010; 5 (2): 75-84. Ovsyannikov D.Yu. Acute bronchiolitis in children. *Voprosy-prakticheskoy-pediatrici*. 2010; 5 (2): 75-84. [In Russian]
- Verschakelen J.A., Wever W.De. *Medical Radiology. Computed Tomography of the Lung. A Pattern Approach Encyclopedia of Medical Radiology*. Berlin: Springer Berlin Heidelberg New York. 2007; 217 p. ISBN 978-3-642-39518-5
- Madama D., Matosa P., Franco A. et al. Adult bronchiolitis --- A clinical and pathological interpretative classification *Rev Port Pneumol* (2006). 2016; 22(2): 93-100. doi: 10.1016/j.rppnen.2015.06.008.
- Patrick R. Aguilar, Andrew P. Michelson, Warren Isakow. Obliterative Bronchiolitis Transplantation. 2016; 100(2): 272-283. doi: 10.1097/TP.0000000000000892
- Abigail V. Berniker, Travis S. Henry. Imaging of Small Airway Diseases. *Radiol Clin North Am*. 2016; 54(6): 1165-1181. doi: 10.1016/j.rcl.2016.05.009
- Хоружик С.А. Михайлов А.Н. Основы КТ визуализации. Часть 2: Постпроцессинговая обработка изображений. «Радиология — Практика» Продолженное медицинское образование. 2011; 4: 52-65. Kharuzhyk S.A., Mikhailov A.N. *Fundamentals of CT visualization. Part 2. Images postprocessing «Radiology-Practice» Continued medical education*. 2011; 4: 52-65. [In Russian]
- Milliron B., Henry T.S., Veeraraghavan S. et al. Bronchiectasis: mechanisms and imaging clues of associated common and uncommon diseases. *RadioGraphics* 2015;35(4):1011-1030. doi: 10.1148/rg.2015140214
- Kai Ryu, Noboru Takayanagi, Takashi Ishiguro et al. Etiology and Outcome of Diffuse Acute Infectious Bronchiolitis in Adults. 2015; 12(12): 1781-1787. doi: 10.1513/AnnalsATS.201507-473OC
- Milliron B., Henry T.S., Veeraraghavan S. et al. Bronchiectasis: mechanisms and imaging clues of associated common and uncommon diseases. *RadioGraphics*. 2015; 35(4): 1011-1030. doi: 10.1148/rg.2015140214.
- Ya-Nan Li, Li Liu, Hong-Mei Qiao et al. Post-infectious bronchiolitis obliterans in children: a review of 42 cases. *BMC Pediatrics*. 2014; 14: 238.
- Augustine S. Lee, Jay H. Ryu. Aspiration Pneumonia and Related Syndromes. *Mayo Clin Proc*. 2018; 93(6): 752-762. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.03.011.
- Andrew D. Prather, Tristan R. Smith, Dana M. Poletto et al. Aspiration-Related Lung Diseases Thorac Imaging. 2014; 29(5): 304-309. doi: 10.1097/RTI.0000000000000092.
- Peyron P., Vaubourgeix J., Poquet Y. et al. Foamy macrophages from tuberculous patients' granulomas constitute a nutrient-rich reservoir for M. tuberculosis persistence. *PLoS Pathog*. 2008; 4(11): e1000204. doi: 10.1371/journal.ppat.1000204.
- Chronos Z.C., K. Midde K., Sever-Chronos Z. et al. Pulmonary surfactant and tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*. 2009; 89(Suppl 1): 10-14. doi: 10.1016/S1472-9792(09)70005-8.
- Hunter R.L. On the pathogenesis of post primary tuberculosis: the role of bronchial obstruction in the pathogenesis of cavities. *Tuberculosis (Edinb)*. 2011; 91 (Suppl 1): 6-10. doi: 10.1016/j.tube.2011.10.003.
- Franquet T., Müller N.L., Giménez A. et al. Spectrum of pulmonary aspergillosis: histologic, clinical, and radiologic findings. *Radiographics*. 2001; 21(4): 825-37. doi: 10.1148/radiographics.21.4.g01j103825.
- Arun C. Nachiappan, Kasra Rahbar, Xiao Shi et al. Pulmonary Tuberculosis: Role of Radiology in Diagnosis and Management. *RadioGraphics*. 2017; 37: 52-72. doi: 10.1148/rg.2017160032

**А.М. Шутов¹, Е.В. Ефремова*¹, М.В. Мензоров¹,
В.А. Серов¹, А.А. Самошилова²**

¹ — Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия

² — ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница, Ульяновск, Россия

СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ — ПОЧЕЧНЫЙ КОНТИНУУМ (ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК, ОСТРАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК, ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК)

A.M. Shutov¹, E.V. Efremova¹, M.V. Menzorov¹, V.A. Serov¹, A.A. Samoshilova²

¹ — Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

² — Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia

Modern concept — renal continuum (acute kidney injury, acute kidney disease, chronic kidney disease)

Резюме

В лекции представлены современные представления о почечном континууме, отражающие взаимосвязи между острым повреждением почек (ОПП), острой болезнью почек (ОБП) и хронической болезнью почек (ХБП). Остается нерешенным вопрос ранней диагностики ОПП, несмотря на многочисленные исследования, посвященные биомаркерам острого повреждения почек. Недостаточно изучена эпидемиология, клиническое и прогностическое значение ОБП. Необходима осведомленность как врачей, так и пациентов, о «почечном континууме» и возможностях своевременной диагностики и профилактики почечных осложнений.

Ключевые слова: почечный континуум, острое повреждение почек, острая болезнь почек, хроническая болезнь почек

Конфликт интересов

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

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 03.12.2020 г.

Принята к публикации 21.01.2021 г.

Для цитирования: Шутов А.М., Ефремова Е.В., Мензоров М.В. и др. СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ — ПОЧЕЧНЫЙ КОНТИНУУМ (ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК, ОСТРАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК, ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК). Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(2): 94-97. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-2-94-97

Abstract

The lectures present the current understanding of the renal continuum, reflecting the relationship between acute kidney injury (AKI), acute kidney disease (AKD) and chronic kidney disease (CKD). The issue of early diagnosis of AKI remains unresolved, despite numerous studies on biomarkers of acute kidney injury. The epidemiology, clinical and prognostic significance of AKD have not been sufficiently studied. Awareness of both doctors and patients about the «renal continuum» and the possibilities of timely diagnosis and prevention of renal complications is required.

Key words: renal continuum, acute kidney injury, acute kidney disease, chronic kidney disease

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 03.12.2020

Accepted for publication on 21.01.2021

*Контакты: Елена Владимировна Ефремова, e-mail: lena_1953@mail.ru

*Contacts: Elena V. Efremova, e-mail: lena_1953@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7579-4824>

For citation: Shutov A.M., Efremova E.V., Menzorov M.V. et al. Modern concept — renal continuum (acute kidney injury, acute kidney disease, chronic kidney disease). The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(2): 94-97. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-2-94-97

ОКС — острый коронарный синдром, ХКС — хронический коронарный синдром, ОПП — острое повреждение почек, ОБП — острая болезнь почек, ХБП — хроническая болезнь почек

Современные концепции в медицине строятся, в том числе, на последовательности и взаимосвязи событий: сердечно-сосудистый континуум [1], кардиоренальный континуум [2], кардиоренальный синдром [3] с предложением выделить тип, при котором невозможно определить, что является причиной, а что следствием [4]. Продолжают совершенствоваться «периферические» ветви континуумов. В кардиологии — это острый коронарный синдром (ОКС) и хронический коронарный синдром (ХКС) [5]. В нефрологии — острое повреждение почек (ОПП), острая болезнь почек (ОБП), хроническая болезнь почек (ХБП) [6-8].

Хроническая болезнь почек характеризуется снижением функции почек или наличием структурных изменений, маркеров поражения почек на протяжении более 3 месяцев [8]. Острое повреждение почек представляет собой быстрое снижение функции почек, и по времени развития ограничено 7 днями [7]. В настоящее время определение острой болезни почек вызывает много вопросов [9]. Существует определение KDIGO [7], в котором острая болезнь почек трактуется как ОБП «ОПП, или СКФ < 60 мл/мин/1,73м², или маркеры повреждения почек продолжительностью ≤3 месяцев, или снижение СКФ ≥35% или увеличение креатинина сыворотки > 50% продолжительностью ≤3 месяцев» [KDIGO definition: AKI, or GFR<60 mL/min/1.73m², or markers of kidney damage for ≤3 months, or decrease in GFR by ≥35% or increase in SCr by >50% for ≤3 months]. На согласительной конференции североамериканских и европейских нефрологов (Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference, 2020), определение KDIGO подвергнуто пересмотру, и рекомендуется исключить использования ОПП как синонима ОБП, оставив за ОПП только патологию, развившуюся на протяжении одной недели и продолжающуюся ≤3 месяцев («Avoid the use of ‘acute kidney injury (AKI)’ as a synonym for AKD’. AKD refers to kidney diseases and disorders with a duration of ≤3 months, whereas AKI refers to kidney diseases and disorders with onset within 1 week») [10].

ОБП широко распространена, однако ее значение недооценивается, несмотря на увеличение риска смерти и развития или усугубления уже имевшейся ранее ХБП [11-12].

При кажущейся простоте, существуют определенные трудности в диагностике ОПП, связанные с различными подходами к трактовке исходного (базального) креатинина: отуровня в момент госпитализации — до показателей в медицинской документации на протяжении 7 суток или даже до года и более, что приводит к большому разбросу данных по эпидемиологии и диагностике ОПП. Кроме того, для диагностики ОПП по динамике креатинина необходимо время, а для точного подсчета диуреза — наличие постоянного катетера в мочевом пузыре. Большое число исследований по

биомаркерам пока не нашли отражение в общепринятых рекомендациях по диагностике ОПП [7]. В дополнение к хорошо изученным NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) и KIM-1 (kidney injury molecule-1), большой интерес в последнее время привлекают в качестве ранних маркеров ОПП, предшествующих повышению уровня креатинина и (или) снижению диуреза, тканевой ингибитор металлопротеиназы-2 (TIMP-2) и инсулиноподобный фактор роста, связанный с протеином 7 (IGFBP-7 — insulin-like growth factor-binding protein 7) [13, 14]. Одним из факторов патогенеза ОПП является гипоксия почек, в ответ на которую повышается уровень эритропоэтина в сыворотке крови, что используется для прогнозирования развития ОПП [15]. Число работ, посвященных биомаркерам острого повреждения почек в надежде найти «почечный тропонин», растет, однако в настоящее время биомаркеры ОПП в клинической практике не нашли широкого применения. В то же время, созданы автоматизированные системы прогнозирования развития и ранней диагностики ОПП, показывающие хорошие результаты на госпитальной популяции за счет оптимизации наблюдения и обследования больных с высоким риском развития острого повреждения почек [16].

В ряде случаев при госпитализации больного невозможно оценить, что имеет место — ОПП или ОБП, так как неизвестно, в течение какого времени повышался уровень креатинина сыворотки. При этом, как правило, в повседневной клинической практике ситуация расценивается как ОПП.

В многочисленных публикациях последних 20 лет представлены данные о клиническом значении ОПП и ХБП, при этом эпидемиология, клиническое и прогностическое значение ОБП изучены недостаточно, что, в частности, подтвердила и согласительная конференция KDIGO, 2020 [10]. Сегодня не вызывает сомнения возможность развития ХБП как одного из исходов ОПП [17, 18]. Так, по данным крупного американского регистра, у 31% больных, перенесших ОПП, в течение года развивается ХБП [19], повторные эпизоды ОПП усугубляют ситуацию [20]. Необходимо учитывать, что даже если после ОПП функция почек восстановилась, сохраняется отдаленный риск развития ХБП, продемонстрированный при десятилетнем наблюдении за больными, перенесшими острое повреждение почек [21].

К сожалению, осведомленность больных, которые перенесли ОПП, о возможности развития у них ХБП крайне низкая [22]. Между тем, именно у этой категории больных важно знать и корректировать факторы риска развития ХБП. С другой стороны, не вызывает сомнения, что ХБП является фактором риска развития ОПП [23]. Проблема приобретает все большую актуальность, в связи с ростом числа ОПП в мире, особенно это касается стран с высоким уровнем жизни [24-25]. Сегодня

можно говорить о «почечном континууме», отражающем взаимосвязи между ОПП, ОБП и ХБП (рис. 1).

Патогенез развития ХБП после ОПП многофакторный. Обсуждается роль гемодинамических факторов, протеинурии, оксидативного стресса, метаболических нарушений, воспаления, гипоксии и других факторов (рис. 2).

Таким образом, сложилось достаточно полное представление о связи между острым повреждением почек,

острой болезнью почек и хронической болезнью почек. Безусловно, необходимо стремиться к установлению причины, приведшей к ОПП, ОБП или ХБП. Не менее важно определить потенциально модифицирующие факторы риска развития ХБП у пациентов, перенесших ОПП или ОБП, а также факторы, предрасполагающие к развитию острого повреждения почек у больных с ХБП. Целесообразна осведомленность о наличии «почечного континуума» как врачей, так и больных.

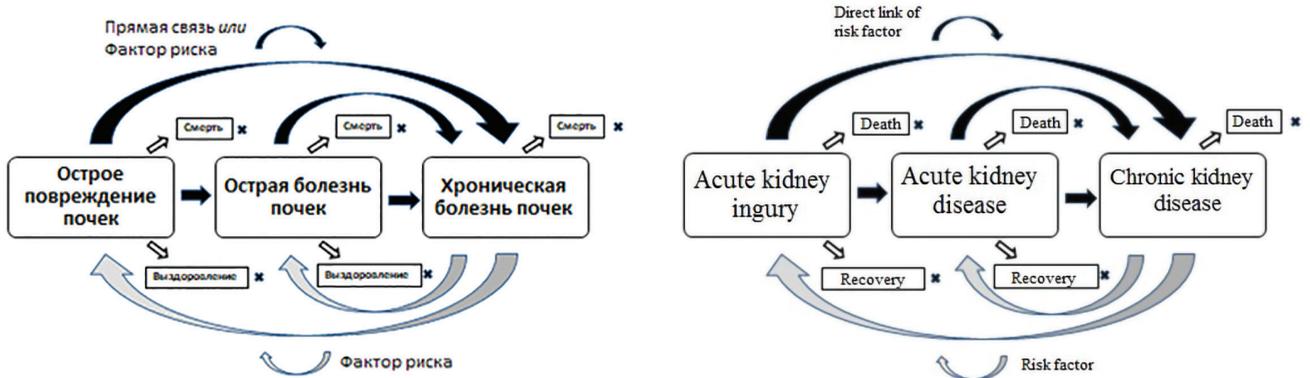


Рисунок 1. Почечный континуум

Figure 1. Renal continuum

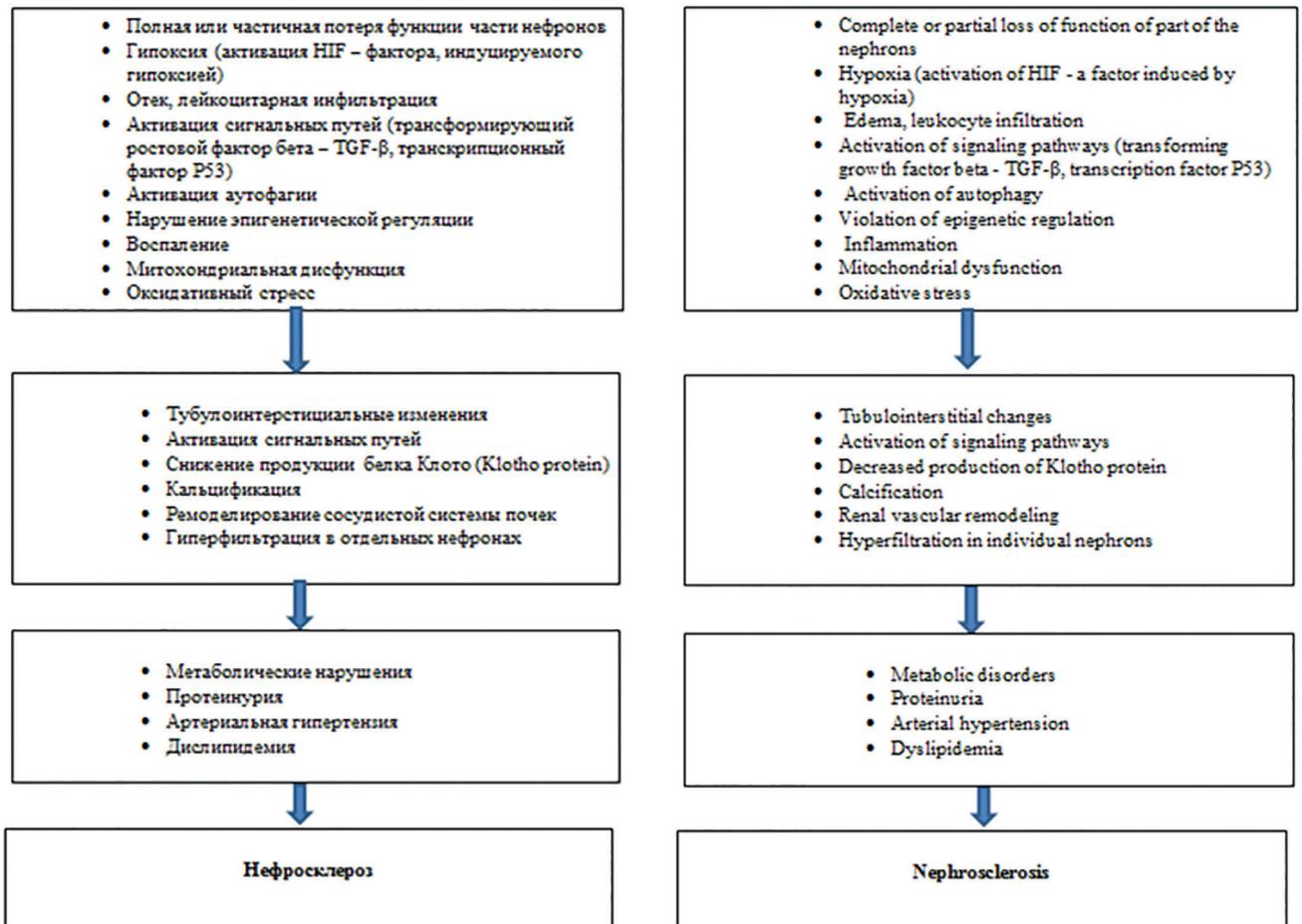


Рисунок 2. Механизмы формирования хронической болезни почек вследствие перенесенного острого повреждения почек

Figure 2. Mechanisms of formation of chronic kidney disease caused by acute kidney injury

Вклад авторов

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

Шутов А.М. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1213-8600>): дизайн, написание, редактирование текста и утверждение финального варианта статьи

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

Мензоров М.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6000-4850>): написание, редактирование текста и утверждение финального варианта статьи

Серов В.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1815-5599>): написание, редактирование текста и утверждение финального варианта статьи

Самошилова А.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2250-1119>): написание, редактирование текста и утверждение финального варианта статьи

Author Contribution

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

Shutov A.M. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1213-8600>): design, writing, editing and approval of the final version of the article

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

Menzorov M.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6000-4850>): writing, editing the text and approving the final version of the article

Serov V.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1815-5599>): writing, editing the text and approving the final version of the article

Samoshilova A.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2250-1119>): writing, editing and approval of the final version of the article

Список литературы/ References:

- Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R. et al. The cardiovascular Disease Continuum Validated: Clinical Evidence of Improved Patient Outcomes. Part I: Pathophysiology and Clinical Trial Evidence (Risk Factors Through Stable Coronary Artery Disease). *Circulation*; 2006; 14(25):2850-70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.655688.
- Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология*. 2005;9(3):7-15. doi: 10.24884/1561-6274-2005-9-3-7-15. 2.
Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Kayukov I.G. Cardio-renal continuum: pathogenetic foundations of preventive nephrology. *Nephrology*. 2005; 9(3):7-15. doi: 10.24884 / 1561-6274-2005-9-3-7-15. [In Russian].
- Ronco C., Haapio M., House A.A. et al. Cardiorenal syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52(19):1527-39. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.051.
- Шутов А.М., Серов В.А. Кардиоренальный и ренокардиальный синдромы. *Нефрология* 2009; 13(4):59-63. doi: 10.24884/1561-6274-2009-13-4-59-63.
Shutov A.M., Serov V.A. Cardiorenal and renocardial syndromes. *Nephrology* 2009; 13 (4): 59-63. doi: 10.24884 / 1561-6274-2009-13-4-59-63. [In Russian].
- Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) *European Heart Journal*. 2020;41(3):407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
- Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A. et al. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8(4):R204-12. doi: 10.1186/cc2872.
- KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements*. 2012; 2(1): 5-138. doi:10.1038/kisup.2012.1
- KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements* 2013; 3(1): 1-150.
- Кулакова Е.Н., Настаушева Т.Л., Кондратьева И.В. Определение и критерии острой болезни почек систематическое обзорное исследование литературы. *Нефрология и диализ*. 2020; 22(1):71-83. doi: 10.28996/2618-9801-2020-1-71-83.
Kulakova E.N., Nastausheva T.L., Kondratyeva I.V. Definition and criteria for acute kidney disease in a systematic review of the literature. *Nephrology and dialysis*. 2020; 22 (1):71-83. doi: 10.28996 / 2618-9801-2020-1-71-83. [In Russian].
- Levey A.S., Eckardt K-U., Dorman N.M., et al. Nomenclature for kidney function and disease: executive summary and glossary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes consensus conference. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2020; 35(7): 1077–1084. doi: 10.1093/ndt/gfaa153. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements* 2013; 3(1): 1-150.
- James M.T., Levey A.S., Tonelli M., et al. Incidence and Prognosis of Acute Kidney Diseases and Disorders Using an Integrated Approach to Laboratory Measurements in a Universal Health Care System. *JAMA Netw Open*. 2019; 2(4): e191795. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.1795.
- Thakar C.V., Christianson A., Himmelfarb J., et al. Acute kidney injury episodes and chronic kidney disease risk in diabetes mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(11):2567–2572. doi: 10.2215/CJN.01120211.
- Romagnoli S., Ricci Z., Ronco C. Perioperative Acute Kidney Injury Prevention, Early Recognition, and Supportive Measures. *Nephron*. 2018;140(2):105-110. doi: 10.1159/000490500.
- Ullah M.M., David P. Basile D.P. Role of renal hypoxia in the progression from acute kidney injury to chronic kidney disease. *Semin Nephrol*. 2019;39(6):567–580. doi:10.1016/j.semnephrol.2019.10.006.
- Мензоров М.В., Шутов А.М., Ларионова Н.В., и др. Прогностическое значение эритропоэтина у больных с острым коронарным синдромом. *Кардиология* 2016; 59(9):15-20. doi:10.18565/cardio.2016.9.15-20. Menzorov MV, Shutov AM, Larionova NV, et al. Prognostic value of erythropoietin in patients with acute coronary syndrome. *Cardiology* 2016; 59(9):15-20. doi: 10.18565 / cardio.2016.9.15-20. [In Russian].
- James M.T., Levey A.S., Tonelli M., et al. Incidence and Prognosis of Acute Kidney Diseases and Disorders Using an Integrated Approach to Laboratory Measurements in a Universal Health Care System. *AMA Netw Open*. 2019;2(4):e191795. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.1795.
- Bucaloiu I.D., Kirchner H.L., Norfolk E.R., et al. Increased risk of death and de novo chronic kidney disease following reversible acute kidney injury. *Kidney Int*. 2012;81(5):477-85. doi: 10.1038/ki.2011.405.
- Liu B.C., Tang T.T., Lv L.L., et al. Renal tubule injury: a driving force toward chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2018;93(3):568-579. doi: 10.1016/j.kint.2017.09.033.
- Collins A.J., Foley R.N., Gilbertson D.T., et al. United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl* (2011). 2015;5(1):2-7. doi:10.1038/kisup.2015.2
- Sako K., Furuichi K., Yamamura Y., et al. Association between the recurrence period of acute kidney injury and mortality: a single-centre retrospective observational study in Japan. *BMJ Open* 2019; 2019;9(6):e023259. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023259.
- Sawhney S., Marks A., Fluck N., et al. Post-discharge kidney function is associated with subsequent ten-year renal progression risk among survivors of acute kidney injury. *Kidney International*. 2017; 92(2):440–452; doi:10.1016/ j.kint.2017.02.019.
- Siew E.D. Parr S.K., Wild M.G., et al. Kidney Disease Awareness and Knowledge Among Survivors of Acute Kidney Injury. *Am J Nephrol*. 2019;49(6):449–459. doi:10.1159/000499862.
- James M.T., Grams M.E., Woodward M., et al. A Meta-analysis of the Association of Estimated GFR, Albuminuria, Diabetes Mellitus, and Hypertension With Acute Kidney Injury. *Am J Kidney Dis*. 2015; 66(4):602-12. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.02.338.
- Crews D.C., Bello A.K., Saadi G; World Kidney Day Steering Committee. Burden, Access, and Disparities in Kidney Disease. *Can J Kidney Health Dis*. 2019;6:2054358119836124. doi:10.1177/2054358119836124

В.Н. Ларина*, **В.И. Лунев**ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, кафедра поликлинической терапии
лечебного факультета, Москва, Россия

ЗНАЧЕНИЕ БИОМАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В СТАРШЕМ ВОЗРАСТЕ

V.N. Larina*, **V.I. Lunev**

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The Value of Biomarkers in the Diagnosis and Prognosis of Heart Failure in Older Age

Резюме

Поиск надежных алгоритмов диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) в старшем возрасте является актуальной проблемой, что обусловлено низкой специфичностью клинических проявлений и особенностями инволютивных процессов, происходящих в организме человека. В качестве альтернативного диагностического подхода возможно определение в крови лабораторных биохимических маркеров — перспективного метода диагностики, прогноза и контроля эффективности лечения. В статье рассматривается значение маркеров миокардиального стресса (мозговой натрийуретический пептид, N-терминальный мозговой натрийуретический пептид, срединный фрагмент предсердного натрийуретического пептида); «механического» миокардиального стресса (растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 — sST2), копептина, галектина-3 у пациентов с сердечной недостаточностью и сохранённой ФВ ЛЖ, включая лиц старшего возраста, а также возможность их использования в амбулаторной практике для прогнозирования течения сердечной недостаточности. Обсуждается вклад мультимаркерной модели для комплексной оценки прогноза с учетом как «гемодинамической» стороны миокардиального стресса (перегрузка давлением или объемом, маркеры — натрийуретические пептиды), так и «механической» (фиброз / гипертрофия / ремоделирование сердца, маркер — sST2).

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сохранённая фракция выброса левого желудочка, амбулаторные пациенты, старший возраст

Конфликт интересов

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

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 01.02.2021 г.

Принята к публикации 26.02.2021 г.

Для цитирования: Ларина В.Н., Лунев В.И. ЗНАЧЕНИЕ БИОМАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В СТАРШЕМ ВОЗРАСТЕ. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(2): 98-110. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-2-98-110

Abstract

The search for reliable algorithms for diagnosing heart failure with preserved left ventricular ejection fraction (LVEF) in elderly patients is an urgent problem due to the low specificity of clinical manifestations and the peculiarities of involutive processes occurring in the human body. As an alternative diagnostic approach, it is possible to determine in the blood laboratory biochemical markers — a promising method of diagnosis, prognosis and control of the effectiveness of treatment. The article examines the significance of myocardial stress markers (brain natriuretic peptide, N-terminal brain natriuretic peptide, median fragment of atrial natriuretic peptide); «mechanical» myocardial stress (soluble stimulating growth factor expressed by gene 2 — sST2), copeptin, galectin-3 in patients with heart failure and preserved LVEF, including older persons, as well as the possibility of their use in outpatient practice to predict the course of heart failure. The contribution of the multimarker model for a comprehensive assessment of prognosis is discussed, taking into account both the «hemodynamic» side of myocardial stress (pressure or volume overload, markers — natriuretic peptides), and «mechanical» (fibrosis / hypertrophy / heart remodeling, marker — sST2) myocardial changes.

Key words: chronic heart failure, preserved left ventricular ejection fraction, outpatients, older age

*Контакты: Ларина Вера Николаевна, e-mail: larinav@mail.ru

*Contacts: Vera N. Larina, e-mail: larinav@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8791-2920>

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 01.02.2021

Accepted for publication on 26.02.2021

For citation: Larina V.N., Lunev V.I. The Value of Biomarkers in the Diagnosis and Prognosis of Heart Failure in Older Age. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(2): 98-110. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-2-98-110

N-концевой-проМНУП — N-терминальный мозговой натрийуретический пептид, ДИ — доверительный интервал, ЛЖ — левый желудочек, МНУП — мозговой натрийуретический пептид, НУП — натрийуретические пептиды, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ОР — отношение рисков, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является актуальной проблемой современной медицины. В Российской Федерации среди пациентов с ХСН смертность в течение года достигает 6%, а при более тяжелом течении — 12% [1]. Практически каждый четвертый пациент с ХСН умирает в течение года после выписки из стационара.

Крайне важным является вопрос раннего выявления неблагоприятных событий, в т.ч. декомпенсации ХСН в условиях первичного звена здравоохранения, где наблюдается большинство пациентов с ХСН, особенно старшего возраста.

По данным российского эпидемиологического исследования ЭПОХА, число пациентов с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) с 2005г по 2017г увеличилось на 21,5% и составило 53% в популяции пациентов с ХСН [2]. По данным регистра по обращаемости в поликлиники пациентов с ХСН, сохраненная ФВ ЛЖ выявлена у 78% пациентов [3].

Схожие данные по встречаемости сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ ЛЖ) в России (84,1%) были получены в популяционном исследовании IMPROVEMENT HF (Российская часть исследования) [4]. По результатам Российского регистра ХСН, среди обследованных в стационарных и амбулаторных условиях пациентов с ХСН I–IV ФК, преобладали лица с СНсФВ ЛЖ (83%), а нарушение систолической функции ЛЖ отмечалось лишь у 17% пациентов [4].

Проводимые исследования демонстрируют постоянное увеличение числа пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ, что позволило обозначить проблему СНсФВ ЛЖ, как одну из неинфекционных эпидемий XXI века [1].

Диагностика сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

Основными клиническими проявлениями СНсФВ ЛЖ являются: одышка при физической нагрузке, повышенная усталость, снижение толерантности к физической нагрузке [4].

Для постановки диагноза СНсФВ ЛЖ необходимо наличие следующих условий:

1. Симптомы и клинические признаки, типичные для СН.
2. Фракция выброса левого желудочка $\geq 50\%$
3. Повышение уровня натрийуретических пептидов (уровень мозгового натрийуретического пептида (МНУП) >35 пг/мл или N-терминального мозгового натрийуретического пептида (N-концевой-проМНУП) >125 пг/мл)
4. Соответствующие структурные изменения сердца (гипертрофия ЛЖ/расширение левого предсердия (ЛП)) и/или диастолическая дисфункция ЛЖ [1, 5]

Трудности диагностики сердечной недостаточности у пациентов старшего возраста на догоспитальном этапе

Сложность диагностики сердечной недостаточности у пожилых пациентов обусловлена низкой специфичностью симптомов.

Одним из маркеров тяжести клинического состояния и застоя при ХСН является одышка при наклоне туловища вперед (бендопноэ; англ. bend — «наклоняться», греч. рнео — «дышать»), беспокоящая пациента в течение первых 30 секунд. При наклоне туловища увеличиваются венозный возврат и давление наполнения левых камер сердца, правого предсердия, заклинивания лёгочных капилляров, что способствует развитию одышки, особенно при первоначально высоком уровне давления наполнения полостей сердца [6].

На сегодняшний день установлено, что бендопноэ является единственным видом одышки, не связанной с респираторными проблемами или ишемической болезнью сердца (ИБС), что позволяет рассматривать этот симптом многообещающим для дифференциальной диагностики ХСН, особенно в старшем возрасте [7, 8].

Слабость, утомляемость и увеличение времени восстановления после нагрузки у пожилых пациентов без поражения миокарда обусловлены, в том числе, процессами старения (старческая астения, саркопения) и/или сопутствующей патологией.

Наличие когнитивных нарушений и проблем со слухом затрудняет сбор анамнеза и жалоб у данной группы пациентов, что усложняет оценку симптомов и постановку правильного диагноза. Кроме того, данные нарушения обуславливают снижение приверженности к терапии. К примеру, предполагаемая распространенность двусторонней потери слуха на звуки с порогом слышимости более 25 дБ составляет 27% среди пациентов в возрасте от 60 до 69 лет; 55% — от 70 до 79 лет и 79% — у больных 80 лет и старше [9].

Поиск надежных алгоритмов диагностики СНсФВ ЛЖ в старшей возрастной группе является актуальной проблемой, что обусловлено низкой специфичностью клинических проявлений [5, 10, 11].

Биомаркеры в диагностике ХСН

В связи с низкой специфичностью симптомов СН и несвоевременной диагностикой на ранних стадиях, вероятностью недостаточной или некорректной интерпретации эхокардиограмм, в качестве альтернативного диагностического подхода возможно определение в крови лабораторных биохимических маркеров [1, 12].

В Клинических рекомендациях ОССН-РКО-РНМОТ представлен алгоритм диагностики, согласно которому обследование пациента с ХСН начинают с проведения электрокардиографического обследования и определения натрийуретических пептидов (НУП), по результатам которых выносят решение о необходимости проведения эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования [1]. В Клинических рекомендациях «Хроническая

сердечная недостаточность», опубликованных в 2020г, всем пациентам с предполагаемым диагнозом ХСН рекомендуется исследование уровней мозгового натрийуретического пептида и N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида в крови [5].

Концепция молекулярных биомаркеров получила широкое развитие в последнее десятилетие. Помимо диагностического значения, биомаркеры рассматриваются как перспективный метод подбора терапевтических мероприятий и контроля эффективности лечения [13].

К биомаркерам с наибольшим диагностическим значением при ХСН относятся маркеры миокардиального стресса (мозговой натрийуретический пептид, N-терминальный мозговой натрийуретический пептид, срединный фрагмент предсердного натрийуретического пептида) [13].

Натрийуретические пептиды

Натрийуретические пептиды — семейство гормонов, секретируемых миокардом, являются «золотым стандартом» биомаркеров в диагностике сердечной недостаточности.

НУП обладают сходной биохимической структурой, включающей кольцеобразное аминокислотное ядро, N-аминный и C-карбоксильный концевые фрагменты, что позволяет объединить их в одну группу [12, 14] (табл. 1).

A- и B-типы натрийуретических пептидов синтезируются в организме в виде неактивных прогормонов. В процессе секреции молекулы гормонов предшественников под действием протеаз расщепляются на активный

Таблица 1. Семейство натрийуретических пептидов [15-17]
Table 1. Natriuretic peptide family [15-17]

Пептид / Peptide	Место синтеза / Place of synthesis	Функция / Function
Предсердный натрийуретический пептид / Atrial natriuretic peptide (A-тип НУП, ANP, ПНУП)	Кардиомиоциты предсердий и желудочков сердца / Cardiomyocytes of the atria and ventricles of the heart	Диуретический, натрийуретический, гипотензивный эффекты / Diuretic, natriuretic, antihypertensive effects
Мозговой натрийуретический пептид / Brain natriuretic peptide (B-тип НУП, BNP, МНУП)	Кардиомиоциты предсердий и желудочков сердца, головной мозг / Cardiomyocytes of the atria and ventricles of the heart, brain	Диуретический, натрийуретический, гипотензивный эффекты / Diuretic, natriuretic, antihypertensive effects
Эндотелиальный натрийуретический пептид типа C / C-type natriuretic peptide (C-тип НУП, CNP)	Головной мозг, костная ткань, эндотелий сосудов / Brain, bone tissue, vascular endothelium	Фактор местной регуляции сосудов и костей / Factor of local regulation of blood vessels and bones
Дендрозаспидный натрийуретический пептид / Dendroaspis natriuretic peptide (D-тип НУП, DNP)	Впервые получен из яда змеи (зеленой мамбы). В организме человека в плазме крови и миокарде предсердий встречается DNP-подобный пептид / First obtained from snake venom (green mamba). In the human body, DNP-like peptide is found in the blood plasma and atrial myocardium [18]	C-терминальный фрагмент НУП D-типа совместно с НУП C-типа используются для создания химерных натрийуретических пептидов, в частности центеритида / The C-terminal fragment of the D-type NP together with the C-type NP are used to create chimeric natriuretic peptides, in particular, cenderitide
Уродилатин / urodilatin (URO)	Клетки дистальных канальцев почек / Distal renal tubule cells	Образуется из гормона предшественника (proANP) и принимает участие в регуляции реабсорбции натрия / It is formed from a precursor hormone (proANP) and is involved in the regulation of sodium reabsorption

Таблица 2. Причины подъема натрийуретических пептидов [12, 21, 22]
 Table 2. Causes of the increased content of natriuretic peptide [12, 21, 22]

Кардиальные / Cardiac	Некардиальные / Noncardiac
Сердечная недостаточность / Heart failure	Старший возраст / Older age
Острый коронарный синдром / Acute coronary syndrome	Ишемический инсульт / Ischemic stroke
Эмболия ветвей легочной артерии / Pulmonary embolism	Субарахноидальное кровоизлияние / Subarachnoid hemorrhage
Миокардиты / Myocarditis	Почечная недостаточность / Chronic kidney disease
Гипертрофия левого желудочка / Left ventricular hypertrophy	Паранеопластический синдром / Paraneoplastic syndrome
Гипертрофическая или рестриктивная кардиомиопатия / Hypertrophic or restrictive cardiomyopathy	Нарушение функции печени (главным образом цирроз печени с асцитом) / Liver dysfunction (mainly cirrhosis with ascites)
Патология клапанов сердца / Heart valve pathology	Хроническая обструктивная болезнь легких / Chronic obstructive pulmonary disease
Врожденные пороки сердца / Congenital heart defects	Тяжелая инфекция, включая пневмонию и сепсис / Severe infection, including pneumonia and sepsis
Предсердная и желудочковая тахикардия / Atrial and ventricular tachyarrhythmias	Ожоги тяжелой степени / Severe burns
Фибрилляция предсердий / Atrial fibrillation	Ожирение / Obesity
Хирургические манипуляции с вовлечением сердца / Surgical procedures involving the heart	Состояния, сопровождающиеся повышением сердечного выброса (сепсис, гипертиреоз) / Conditions accompanied by increased cardiac output (sepsis, hyperthyroidism)
Легочная гипертензия / Pulmonary hypertension	Анемия / Anemia

С-концевой и неактивный N-концевой фрагменты. N-концевые фрагменты — N-терминальный предсердный (англ. N-terminal pro-A-type natriuretic peptide, или NT-proANP) и N-терминальный мозговой натрийуретические пептиды (англ. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, или NT-proBNP — N-концевой-проМНУП) биологически инертны и имеют диагностическое значение. С-концевые фрагменты обладают активностью и являются гормонами — ПНУП (ANP) и МНУП (BNP) [12, 14].

Основные физиологические эффекты НУП представлены ниже [12, 14, 19-21]:

- Регуляция роста миоцитов;
- Угнетение пролиферации фибробластов;
- Цитопротективный антиишемический эффект;
- Влияние на эндотелий коронарных сосудов;
- Влияние на сократимость кардиомиоцитов;
- Вазодилатация;
- Повышение скорости гломерулярной фильтрации;
- Усиление натрийуреза и диуреза;
- Угнетение активности симпатической нервной системы;
- Угнетение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы;
- Ингибирование эндотелина-1;
- Регресс гипертрофии и фиброза в органах-мишенях.

Низкая специфичность симптомов ХСН, низкая доступность и высокая вероятность недостоверных результатов инструментальных исследований делают

возможным использование биомаркеров при диагностике ХСН.

НУП обладают как рядом преимуществ (простота и доступность исследования, высокая прогностическая значимость), так и недостатков (широкая вариабельность значений, обусловленная зависимостью от пола, возраста и сопутствующей патологии) (табл. 2). Проблемой применения НУП у лиц старшего возраста с ХСН является повышение уровня биомаркеров, обусловленное сопутствующей патологией и процессом старения.

Натрийуретические пептиды в амбулаторной практике

Использование натрийуретических пептидов в амбулаторной практике при сердечной недостаточности было рекомендовано еще в 2012г экспертами Европейского общества кардиологов, а впоследствии, в 2013г Американской коллегией кардиологов и Американской кардиологической ассоциацией по сердечной недостаточности. Основные возможности амбулаторного использования натрийуретических пептидов:

- диагностика СН и подтверждение диагноза при одышке, утомляемости и отеках;
- исключение альтернативных причин одышки;
- оценка прогноза;
- достижение рекомендованной медикаментозной терапии [12, 13, 23, 24].

В настоящее время наибольшую диагностическую значимость представляют срединный фрагмент предсердного натрийуретического пептида (СФ-проМНУП, СФ-НУП А-типа), МНУП и N-концевой-проМНУП, обладающие рядом преимуществ в отношении других пептидов:

- ПНУП и С-тип НУП обладают быстрым периодом полувыведения ≈ 3 –4 минуты.
- Период полураспада МНУП составляет около 20 мин.
- Высокая концентрация и стабильность в крови, обусловленные периодом полувыведения около двух часов, определяют наибольшую клинико-диагностическую ценность N-концевого-проМНУП среди остальных НУП [12, 14, 19]. Уровень N-концевого-проМНУП при ХСН тесно коррелирует с тяжестью заболевания, давлением заклинивания лёгочной артерии, ФВ ЛЖ и конечно-диастолическим давлением ЛЖ [21]. Однако N-концевой-проМНУП в первые 24 часа декомпенсации СН не является высокочувствительным предиктором неблагоприятного прогноза.

Согласно данным Moertl, et al. (2009) СФ-проПНУП обладает высокой биологической стабильностью, является независимым предиктором смерти и сопоставим по диагностической ценности с МНУП и N-концевым-проМНУП [25]. С-тип НУП может преимущественно рассматриваться в качестве маркера дисфункции эндотелия [12].

На практике определение НУП необходимо не столько для подтверждения, сколько для исключения сердечной недостаточности. Это объясняется одинаковой отрицательной прогностической ценностью как при постепенном, так и остром развитии сердечной недостаточности (0,94-0,98), а также низкой положительной прогностической ценностью при постепенном нарастании ХСН (0,44-0,57) и декомпенсации (0,66-0,67) [21]. В зависимости от характера начала заболевания используются разные пороговые значения НУП:

- При остро возникших симптомах пороговое значение, при котором диагноз СН маловероятен, составляет для МНУП менее 100 пг/мл, для N-концевого-проМНУП — менее 300 пг/мл, для СФ-ПНУП — менее 120 пг/мл.
- При постепенном начале уровень МНУП для исключения СН должен быть менее 35 пг/мл, N-концевого-проМНУП — менее 125 пг/мл [13, 21].

В различных клинических ситуациях диагностически значимые уровни МНУП и N-концевого-проМНУП и особенности их динамики могут существенно варьироваться в зависимости от патофизиологических процессов [26].

По данным исследования пациентов с абдоминальным сепсисом, пороговым значением для определения риска летального исхода на 3–4-е сутки пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии является уровень N-концевого-проМНУП >3450 пг/мл

с чувствительностью и специфичностью 63,6% и 66,7%, соответственно (площадь под ROC-кривой 0,708; $p=0,0041$); на 7–8-е сутки >5100 пг/мл (65,6% и 88,2%; площадь под ROC-кривой 0,806; $p < 0,0001$) [26].

В исследовании, посвященном ранней диагностике легочной гипертензии путем определения концентрации плазматического МНУП у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких без левожелудочковой СН, были получены следующие результаты: диагностическая чувствительность метода составила 90,9%, диагностическая специфичность — 84,0%, прогностическая ценность положительного результата — 83,3%, прогностическая ценность отрицательного результата — 91,2%, пороговый уровень — 269,5 пг/мл, площадь под кривой 0,924 [27].

В ряде исследований по определению уровня МНУП у пациентов с остро возникшим приступом удушья было показано, что повышение концентрации биомаркера с высокой степенью вероятности свидетельствует в пользу одышки кардиального генеза. Для верификации нарушения функции сердца использовался уровень МНУП более 300 пг/мл, так как умеренное повышение МНУП (100-200 пг/мл) встречается и при других патологических состояниях, сопровождающихся одышкой. Для исключения альтернативных причин одышки у больных с ХСН диагностически значимым является уровень МНУП >35 пг/мл, N-концевого-проМНУП >125 пг/мл [12].

В многоцентровом исследовании PRIDE (the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) срединный фрагмент НУП А-типа (СФ-ПНУП) в модели, включавшей N-концевой-проМНУП, показал себя независимым предиктором диагноза СН и позволял корректно классифицировать как ложноотрицательные, так и ложноположительные результаты предварительной диагностики (отношение шансов (ОШ) 4,34, 95% доверительный интервал (ДИ) 2,11-8,92, $p < 0,001$). Таким образом, использование срединного фрагмента НУП А-типа в комбинации с МНУП или N-концевым-проМНУП имеет более высокую диагностическую точность, чем применение каждого из этих биомаркеров по отдельности [13].

На сегодняшний день определение уровня НУП входит в алгоритмы диагностики, представленные в клинических рекомендациях Российского кардиологического общества (РКО) «Хроническая сердечная недостаточность», утвержденных МЗ РФ в 2020г., а также является необходимым компонентом для постановки диагноза СНсФВ согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов [1, 5, 12, 20]. Обладая доказанной прогностической значимостью, МНУП и N-концевой-проМНУП отражают реакцию организма на «гемодинамический» (перегрузка давлением или объемом) миокардиальный стресс, в то время как реакцию на «механический» (фиброз, гипертрофия, ремоделирование сердца) отражают другие маркеры. Однако, широкая вариабельность значений НУП, обусловленная зависимостью от пола, возраста и сопутствующей патологии, является недостатком данной

группы биомаркеров. В настоящее время наблюдается высокий интерес к изучению новых маркеров ХСН, таких как растворимый ST2 рецептор (растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, soluble suppression of tumorigenesis-2, sST2), копеппин (coperpin), галектин-3 (galectin-3) [12, 22].

Растворимый ST2 рецептор

Растворимый ST2 рецептор — биомаркер «механического» миокардиального стресса, принадлежащий к семейству рецепторов интерлейкина-1, экспрессирующийся в кардиомиоцитах, а также клетках эндотелия сосудов и пневмоцитах II типа [12, 22, 28, 29].

Средняя нормальная концентрация sST2 — 18 нг/мл, концентрация выше 35 нг/мл свидетельствует о существовании повышенного риска сердечно-сосудистых событий [12]. Рецептор имеет две изоформы: трансмембранную (мембран-связанную) форму (ST2L) и растворимую циркулирующую форму (sST2). Функциональным лигандом для обеих изоформ является интерлейкин-33 (IL-33), который секретируется фибробластами, и при связывании с трансмембранной формой рецептора (ST2L) образует комплекс ИЛ-33/ST2L, оказывающий защитное антигипертрофическое и антифибротическое действие на кардиомиоциты и препятствующий апоптозу кардиомиоцитов [28].

Растворимая форма (sST2) связывает и удаляет IL-33 из кровотока, блокируя кардиопротективное влияние ИЛ-33/ST2L и способствуя гипертрофии кардиомиоцитов, фиброзу миокарда, дисфункции желудочков и неблагоприятному ремоделированию сердца. Обнаружено, что sST2 имеет диагностическое и прогностическое значение у пациентов с декомпенсацией СН, острым коронарным синдромом и нарастающей СН. В 2013г sST2 был включен в рекомендации Американской коллегии кардиологов и Американской кардиологической ассоциации по СН в качестве дополнительного биомаркера для стратификации риска пациентов с острой и хронической сердечной недостаточностью [12, 28-30].

sST2 в амбулаторной практике

Роль sST2 в прогнозировании риска негативных исходов у амбулаторных пациентов с ХСН наиболее полно представлена в результатах двух крупных метаанализов.

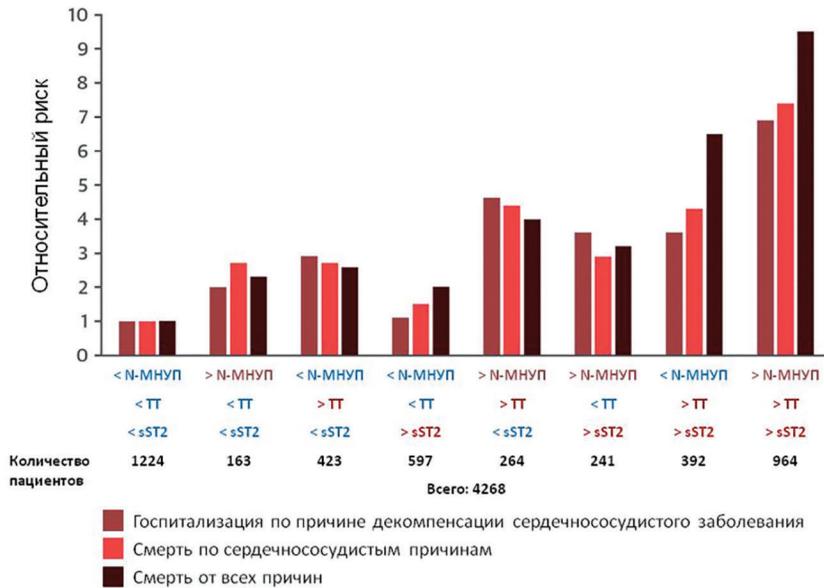
В метаанализе Aimo A., et al. (2017) были объединены данные семи исследований sST2 у пациентов с ХСН. Взаимосвязь между sST2 и всеми причинами летальности рассматривалась у 6372 пациентов; взаимосвязь между sST2 и смертью от сердечно-сосудистых заболеваний анализировалась на основе доступных данных 5 исследований, в которых участвовали 5051 пациентов. Согласно полученным данным, sST2 является независимым предиктором смерти от всех причин (отношение рисков (ОР) 1,75; 95 % ДИ: 1,37–2,22; $p < 0,001$) и смерти от сердечно-сосудистых причин (ОР 1,79; 95 %

ДИ: 1,22–2,63; $p < 0,001$) и может использоваться для стратификации риска смерти у амбулаторных пациентов старшего возраста с ХСН, при этом прогностическая сила данного маркера возрастает при использовании пациентом оптимальной медикаментозной терапии [31].

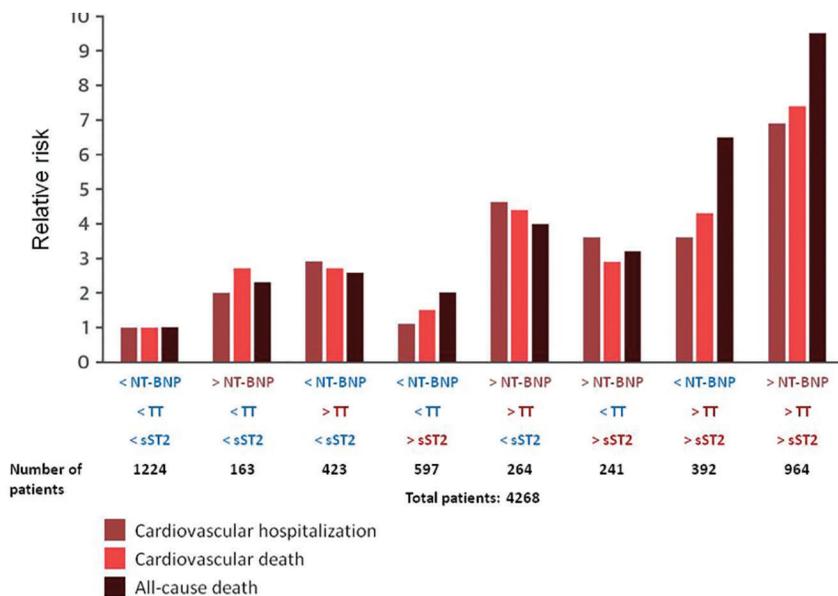
В другом мета-анализе sST2 совместно с N-концевым-проМНУП и высокочувствительным тропонином Т рассматривался в качестве предиктора негативных исходов у амбулаторных пациентов с ХСН. По результатам анализа данных 4268 пациентов (медиана возраста 68 лет, 75 % мужчин, 65 % с ишемической этиологией СН, у 87 % ФВ ЛЖ < 40 %) при медиане периода наблюдения 2,4 года общая летальность составила 31 %; смерть от сердечно-сосудистых причин — 22 %; 24 % пациентов были госпитализированы, по крайней мере, один раз в связи ухудшением СН. Оптимальное отрезное значение уровня sST2 для прогнозирования смерти от всех причин, смерти от сердечно-сосудистых причин и госпитализаций по поводу СН составило 28 нг/мл. В модели, включающей возраст, пол, индекс массы тела, ишемическую этиологию СН, ФВ ЛЖ, ФК СН (NYHA), скорость клубочковой фильтрации, медикаментозную терапию СН, N-концевой-проМНУП и высокочувствительный тропонин Т, при каждом удвоении показателя sST2 риск смерти от всех причин увеличивался на 26 %, сердечнососудистой смерти — на 25 %, госпитализации по поводу СН — на 30 %. В данном метаанализе sST2 показал прогностическую ценность в отношении трех клинически значимых конечных точек, независимо от N-концевого-проМНУП, высокочувствительного тропонина Т и установленных факторов риска. Дополнительно данный биомаркер рассматривался в качестве компонента мультимаркерной модели стратификации риска у пациентов с ХСН, включающей тесты на sST2, N-концевой-проМНУП и тропонин Т. В рамках данной модели пациентов разделили по медианной концентрации биомаркеров (тропонин Т—18 нг/л; N-концевой-проМНУП — 1360 нг/л; sST2 — 27 нг/мл). У пациентов с уровнем sST2 ≥ 27 нг/мл риск смерти от всех причин, сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по причинам декомпенсации СН был выше на 100 %, 50 % и 10 %, соответственно, по сравнению с пациентами с уровнем sST2 < 27 нг/мл. У пациентов с уровнем каждого маркера (тропонин Т, N-концевой-проМНУП, sST2) выше медианы, риск смерти от всех причин, сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по причинам декомпенсации СН был выше на 850 %, 640 % и 590 %, соответственно (рис. 1) [32].

sST2 у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

Несмотря на большой объем данных исследований, у пациентов с СНсФВ ЛЖ диагностическая ценность sST2 изучена мало.



Адаптировано из: Emdin, M. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;72(19):2309-20.



Adapted from: Emdin, M. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;72(19):2309-20.

Рисунок 1. Мультимаркерная модель риска неблагоприятного исхода у пациентов с различными уровнями биомаркеров

N-МНУП — N-концевой-проМНУП, ТТ — высокочувствительный тропонин Т. В качестве отрезных значений в данной модели используются следующие уровни биомаркеров: тропонин Т — 18 нг/л; N-концевой-проМНУП — 1360 нг/л; sST2 — 27 нг/мл

Figure 1. Multimarker model of risk of adverse outcome in patients with different levels of biomarkers

NT-BNP — N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, TT — high-sensitivity troponin T, sST2 — soluble suppression of tumorigenesis-2. The following biomarker levels are used as cut-off values in this model: high-sensitivity troponin T — 18 ng / l, N-terminal natriuretic peptide pro-B-type — 1360 ng / l; sST2 — 27 ng / ml

Количество пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ в вышеупомянутом исследовании составило всего 5% (n=201) из 4268. В качестве отрезных значений для прогнозирования конечных точек у данной когорты пациентов были определены следующие уровни sST2:

- для риска смерти от всех причин — 30 нг/мл,
- для риска смерти от сердечнососудистых причин — 30 нг/мл,
- для риска госпитализаций вследствие декомпенсации ХСН — 29 нг/мл.

При данных отрезных значениях риск смерти от всех причин в подгруппе пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ и уровнем sST2 >30,0 нг/мл почти в два раза выше, чем у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ и уровнем sST2 ≤30,0 нг/мл (ОР 1,97, 95% ДИ: 1,21-3,21, p=0,007). Вероятность госпитализации вследствие декомпенсации СН в подгруппе пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ и уровнем sST2 >29,0 нг/мл почти в полтора раза выше, чем у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ

и уровнем sST2 ≤29,0 нг/мл (ОР 1,47, 95% ДИ: 1,02-2,14, p=0,040) [32].

В связи с малым количеством пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ прогностическая значимость sST2 в отношении летального исхода и госпитализаций является менее надежной, чем для когорты пациентов с низкой ФВ ЛЖ [32]. Результаты других исследований, оценивающих значимость концентрации sST2 у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, также являются недостаточно убедительными.

В исследовании Santhanakrishnan R., et al. (2012) было показано, что уровень sST2 выше у пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ (n=50) по сравнению со здоровыми субъектами (n=50). Однако, после поправки на возраст, пол и клинические параметры разница не являлась статистически значимой. В данном исследовании sST2 не продемонстрировал способности разграничить группы в зависимости от наличия ХСН и значения ФВ ЛЖ. [33].

Wang Y.C., et al. (2013) обследовали 107 пациентов с гипертонической болезнью и ФВ ЛЖ >50 % (65±12 лет, 57 мужчин), среди них у 68 (64 %) была СНсФВ ЛЖ. В результате исследования были получены данные, показывающие, что для правильной диагностики СНсФВ ЛЖ предпочтительнее использовать sST2 (площадь под ROC-кривой 0,80, 95 % ДИ 0,70-0,89, $p < 0,001$), чем N-концевой-проМНУП (площадь под ROC-кривой 0,70, 95 % ДИ 0,58-0,79, $p = 0,003$). Многофакторный анализ подтвердил, что уровень sST2 >13,5 нг/мл независимо связан с наличием СНсФВ ЛЖ у пациентов с гипертонической болезнью (ОШ 11,7, 95 % ДИ 2,9-47,4, $p = 0,001$) [34].

Jhund P.S., et al. (2014) изучали значимость sST2 у 296 пациентов из исследования «PARAMOUNT». Согласно полученным данным, более высокий уровень sST2 ассоциирован с пожилым возрастом, мужским полом, фибрилляцией предсердий (ФП), более высоким классом СН (NYHA) и уровнем N-концевого-проМНУП, более низкой скоростью клубочковой фильтрации. Повышение уровней sST2 было связано с более высоким [E/e'] (выраженность диастолической дисфункции ЛЖ) и увеличением размеров ЛП. Взаимосвязь оставалась неизменной после исключения пациентов с фибрилляцией предсердий. В многопараметрической модели мужской пол ($p = 0,04$) и объем левого предсердия ($p < 0,001$) были независимо связаны с более высоким уровнем sST2 [35].

В то время как в большинстве исследований ФП являлась критерием исключения, в работе Полянской Е.А. и соавт. (2020) была проведена оценка sST2, как раннего маркера СНсФВ ЛЖ у 60 пациентов в возрасте 67,0 [58,0; 78,5] лет с персистирующей формой ФП. У пациентов с СНсФВ ЛЖ и персистирующей формой ФП корреляционный анализ продемонстрировал прямую сильную взаимосвязь N-концевого-проМНУП и sST2 ($r = 0,726$; $p < 0,05$). Исследование показало, что у пациентов с персистирующей формой ФП уровень sST2 в крови более 16 нг/мл может быть использован как альтернативный N-концевому-проМНУП критерий ранней диагностики ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (площадь под кривой = 0,89), с чувствительностью — 80 % и специфичностью — 83 % [36].

В исследовании Parikh R.H., et al. (2016), включавшем 3915 пожилых пациентов без СН, уровень sST2 >35 нг/мл был ассоциирован с развитием СН (ОР 1,20; 95 % ДИ: 1,02–1,43) на протяжении медианы наблюдения 11,7 лет и смертью от сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 1,21; 95 % ДИ: 1,02–1,44) на протяжении медианы наблюдения 13,7 лет.

Уровни sST2 >35 нг/мл были значимо связаны с развитием СН: СНсФВ ЛЖ развилась у 354 пациентов (ОР 1,52; 95 % ДИ: 1,12-2,07), СН с низкой ФВ ЛЖ — у 298 пациентов (ОР 1,93; 95 % ДИ: 1,43-2,61), однако при корректировке с учетом клинических факторов риска данная связь теряла свою значимость как для СНсФВ ЛЖ (ОР 1,27; 95 % ДИ: 0,92-1,75), так и для СН с низкой ФВ ЛЖ (ОР 1,38; 95 % ДИ: 0,98-1,93). В результате авторы исследования пришли к заключению об ограниченной

роли sST2 в качестве независимого предиктора возникновения СН у пожилых людей [37].

Биомаркер sST2 обладает высокой диагностической ценностью, однако его повышение встречается при ряде заболеваний с преобладающим Th2- иммунным ответом, таких как бронхиальная астма, легочный фиброз, ревматоидный артрит, коллагеновые сосудистые заболевания, сепсис, травмы, злокачественные новообразования, фибропролиферативные заболевания, глистные инфекции и язвенный колит [12, 13, 29].

В настоящее время исследования, посвященные концентрации sST2 рецептора при СНсФВ ЛЖ, демонстрируют неоднозначные результаты. Причиной этого является ретроспективная природа исследований, неоднородность критериев включения, приводящие к трудностям метаанализа. Тем не менее, биомаркер sST2 возможен в использовании для прогнозирования СНсФВ ЛЖ, в том числе и на амбулаторном этапе [28].

Галектин-3

Галектин-3 является продуктом макрофагов и представляет собой β -галактозид-связывающий белок, участвующий в процессах фиброза и ремоделирования миокарда [13, 28]. Галектин-3 связан с развитием СН и принимает участие во множестве процессов, играющих роль в патофизиологии СНсФВ ЛЖ. В числе этих процессов:

- пролиферация миофибробластов,
- фиброгенез,
- восстановление тканей,
- воспаление,
- ремоделирование желудочков [28].

Фиброз миокарда приводит к повышению жесткости сердечной мышцы и является основным компонентом формирования СНсФВ ЛЖ. В основе фиброза лежат синтез коллагена (или снижение деградации коллагена), воспаление и окислительный стресс [28]. Отложение коллагена, снижение растяжимости титина и эластичности кардиомиоцитов приводит к повышению диастолической жесткости левого желудочка. Schiattarella G.G., et al. (2019) описали новый механизм развития диастолической жесткости левого желудочка, в основе которого лежит снижение развернутого белкового ответа, приводящего к накоплению дестабилизированных миофиламентных белков в миокарде (рис. 2) [38, 39].

Галектин-3 у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

На сегодняшний день клинико-диагностическая ценность галектина-3 у пациентов с СНсФВ описана в ряде исследований [28]. Впервые галектин-3 был идентифицирован как прогностический маркер СН

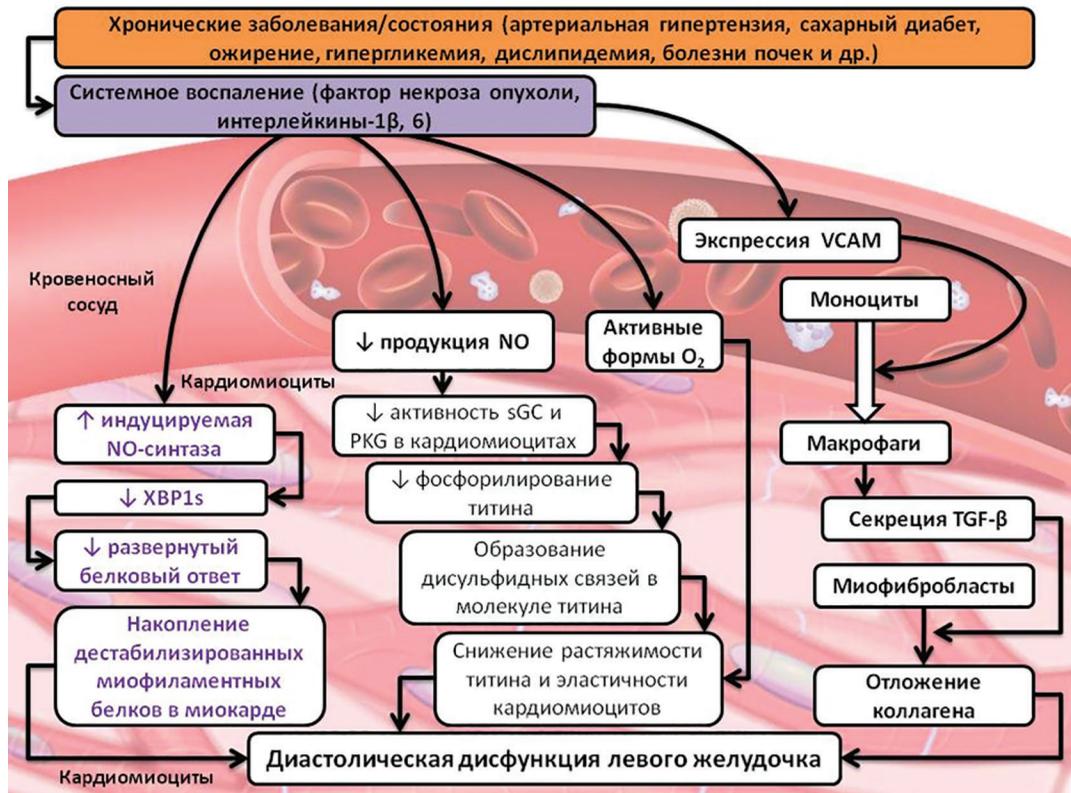


Рисунок 2. Патогенетические механизмы развития диастолической жесткости левого желудочка

VCAM — vascular-cell adhesion molecules, сосудистые молекулы клеточной адгезии; TGF- β — transforming growth factor β , трансформирующий ростовой фактор β ; NO — nitric oxide, оксид азота; sGC — soluble guanylate cyclase, растворимая гуанилатциклаза; PKG — protein kinase G, протеинкиназа G; iNOS — inducible NO synthase, индуцируемая NO-синтаза; XBP1s — spliced X-box binding protein 1, сплайсированный X-box-связывающий белок 1

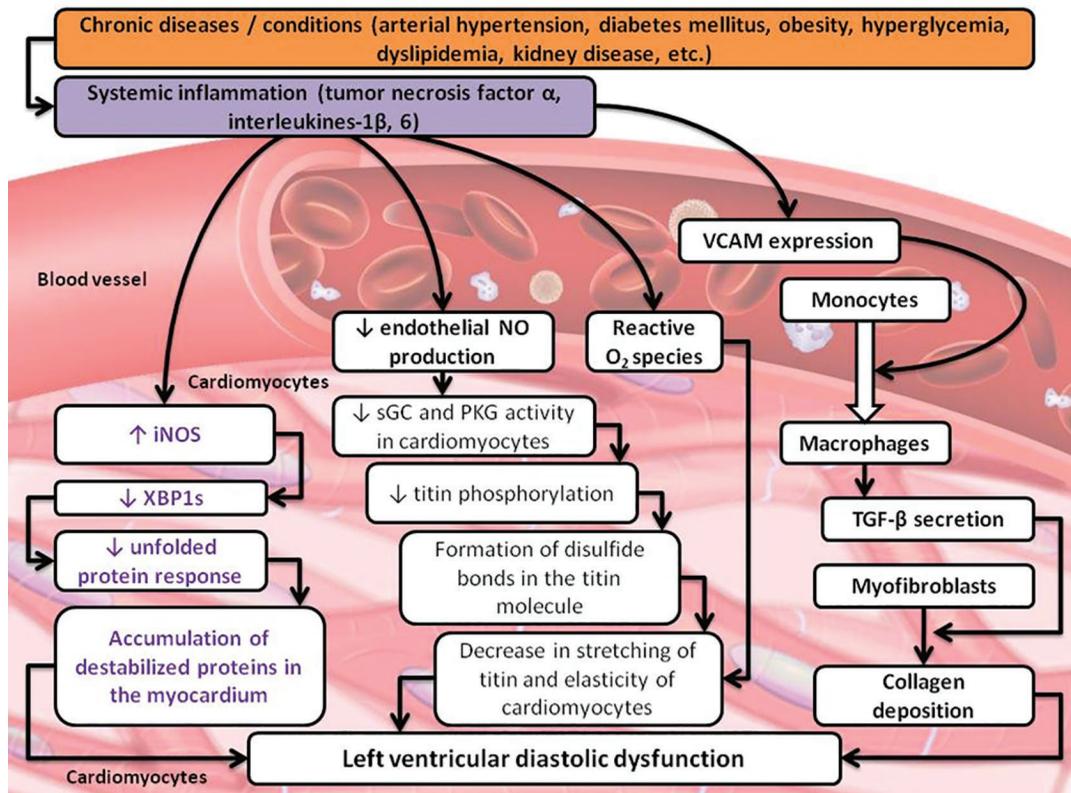


Figure 2. Pathogenetic mechanisms of development of left ventricular diastolic stiffness

VCAM — vascular-cell adhesion molecules; TGF- β — transforming growth factor β ; NO — nitric oxide; sGC — soluble guanylate cyclase; PKG — protein kinase G; iNOS — inducible NO synthase; XBP1s — spliced X-box binding protein 1

в исследовании PRIDE [40]. В ряде последующих исследований данный маркер показал себя в роли независимого предиктора летальности [13, 41-45] и госпитализаций [13, 44, 45]. В исследовании COACH (Coordinating study evaluating Outcomes of Advising and Counselling in Heart failure) через 18 месяцев наблюдения 592 пациентов с СН II–IV классов по NYHA, скорректированных с учетом возраста, пола, МНУП, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и диабета, было обнаружено, что галектин-3 является независимым предиктором общей смертности и повторных госпитализаций по поводу СН (ОР 1,38, 95 % ДИ: 1,07–1,78, $p=0,015$). При этом большее прогностическое значение отмечалось у пациентов с сохранённой ФВ ЛЖ [46].

В связи с ограничениями использования N-концевого-проМНУП при диагностике СНсФВ ЛЖ, Kanukurti J., et al. (2020) оценили диагностические возможности сывороточного галектина-3 в сравнении с N-концевым-проМНУП. Исследование включало 63 пациента с СНсФВ ЛЖ и 20 пациентов группы контроля, сопоставимых по основным клиническим характеристикам ($p = 0,133$). Медиана возраста в группе контроля составила 57 лет, в основной — 57,33 года. Средние уровни сывороточного галектина-3 и N-концевого-проМНУП были значительно выше в основной группе, чем у лиц группы контроля (26,59 нг/мл против 5,27 нг/мл и 927 пг/мл против 49,3 пг/мл, $p<0,0001$). Между сывороточными уровнями галектина-3 и N-концевого-проМНУП наблюдалась слабая положительная корреляция ($r=0,21$, $p=0,048$). При пороговом значении 10,1 нг/мл чувствительность галектина-3 составила 77,78 %, специфичность — 95 % в диагностике случаев СНсФВ ЛЖ с положительной прогностической ценностью 98 % и отрицательной прогностической ценностью 58,8 % (площадь под ROC-кривой =0,927). При этом чувствительность N-концевого-проМНУП при пороговом значении 160 пг/мл составила 71,43 %, а специфичность — 100 % в диагностике случаев СНсФВ ЛЖ с положительной прогностической ценностью 100 % и отрицательной прогностической ценностью 52,6 % (площадь под ROC-кривой 0,871). Была выявлена положительная корреляция уровня галектина-3 как с N-концевым-проМНУП, так и уровнями липидных фракций. Ввиду более высокой чувствительности и площади под ROC-кривой галектина-3, его диагностическая ценность выше, чем у N-концевого-проМНУП, что позволяет рассматривать галектин-3 в качестве лучшего маркера для диагностики СНсФВ ЛЖ. Одновременное использование галектина-3 и N-концевого-проМНУП может в большей степени улучшить выявление пациентов с СНсФВ ЛЖ и обеспечить более точную постановку клинического диагноза [47].

В исследовании Cui Y., et al. (2018) с участием 217 пациентов с СН (средний возраст пациентов с СНсФВ ЛЖ составил $73\pm 9,19$ лет, $n=172$; с СН с низкой ФВ ЛЖ — $71,14\pm 8,59$ лет, $n=45$) изучалась диагностическая

и прогностическая ценность галектина-3 и sST2. Более низкой ФВ ЛЖ соответствовали высокие концентрации галектина-3 и N-концевого-проМНУП ($p < 0,0001$ для каждого маркера), за исключением sST2 ($p=0,068$ по сравнению с контролем). По данным ROC-анализа галектин-3 и N-концевой-проМНУП с высокой точностью позволяли отличить пациентов с СНсФВ от группы контроля (галектин-3: площадь под кривой 0,819, 95 % ДИ 0,75-0,89, $p < 0,0001$; N-концевой-проМНУП: площадь под кривой 0,806, 95 % ДИ 0,66-0,82, $p < 0,0001$). sST2 не продемонстрировал ожидаемых результатов (площадь под кривой 0,584, 95 % ДИ: 0,49-0,68, $p=0,17$). После корректировки на клинические факторы и N-концевой-проМНУП, выявлена сильная корреляционная связь между уровнем галектина-3 и высоким риском конечных событий у пациентов с СНсФВ ЛЖ, а отношение рисков при увеличении уровня галектина-3 на 1 стандартное отклонение составило 2,33 (95 % ДИ: 1,72-2,94, $p=0,009$). В данном исследовании галектин-3 продемонстрировал превосходящую по сравнению с sST2 способность дифференцировать пациентов с СНсФВ от группы контроля и СН с низкой ФВ ЛЖ (СНнФВ ЛЖ) [48].

Галектин-3, как и sST2, является заслуживающим интереса биомаркером, участвующим в патофизиологических процессах при СНсФВ. Однако в связи с отсутствием клинических алгоритмов, устанавливающих значение конкретных пороговых значений, клиническое значение как галектина-3, так и sST2 остается неопределенным, что требует дальнейшего изучения.

Копептин

Копептин — маркер сердечно-сосудистых заболеваний, представляет собой C-терминальный фрагмент провазопрессина (СТ-ргоAVP), образуется в результате расщепления предшественника антидиуретического гормона (АДГ). Копептин секретируется в эквивалентных количествах к АДГ и обладает большей стабильностью: концентрации данного биомаркера сохраняются в крови в течение нескольких дней после забора крови [12 49]. Уровень копептина в крови у здоровых людей составляет от 1 до 12 пмоль/л со средним значением < 5 пмоль/л [12].

Копептин у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

Hage C. et al. (2015) исследовали прогностическую значимость копептина у пациентов с СНсФВ ЛЖ в отношении комбинированной конечной точки (смертности от всех причин и госпитализации с СН). Подисследование включало 86 пациентов с симптомами острой СН и ФВ ЛЖ ≥ 45 %. Период наблюдения

составил в среднем 579 дней. У пациентов с СНсФВ ЛЖ уровень копептина был выше, чем в контрольной группе (13,56 (8,56; 20,55) и 5,98 (4,15; 9,42) пмоль/л, соотв., $p < 0,001$). Установлена связь между копептином и N-концевым-проМНУП ($r=0,223$; $p=0,040$). По результатам одномерного регрессионного анализа Кокса была выявлена прогностическая ценность копептина в отношении комбинированной конечной точки (ОР 1,56, 95 % ДИ: 1,03-2,38; $p=0,037$), однако после поправки на N-концевой-проМНУП данная взаимосвязь не имела значимости (ОР 1,39, 95 % ДИ: 0,91-2,12; $p=0,125$).

Таким образом, у пациентов с СНсФВ ЛЖ отмечается повышение уровня копептина, коррелирующего с уровнем N-концевого-проМНУП и обладающего прогностической ценностью. В связи с малым количеством данных требуется дальнейшее изучение биомаркера у пациентов с СНсФВ ЛЖ [50].

Заключение

Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка на сегодняшний день рассматривается как комплексная проблема, представляющая собой совокупность многих заболеваний с характерной клинической картиной и неблагоприятным прогнозом. В настоящее время подавляющее большинство данных получено в исследованиях биомаркеров у пациентов с СН и низкой ФВ ЛЖ. Количество работ, посвященных анализу биомаркеров у пациентов с СНсФВ ЛЖ недостаточно.

Такие биомаркеры, как НУП, sST2, копептин и галектин-3 возможно рассматривать в качестве инструмента стратификации риска и оценки прогноза при ХСН. Комбинация данных биомаркеров в мультимаркерной модели может повысить прогностическую значимость. Мультимаркерный подход в диагностике СНсФВ ЛЖ позволит проводить комплексную оценку прогноза с учетом как «гемодинамической» стороны миокардиального стресса (перегрузка давлением или объемом, маркеры — НУП), так и «механической» (фиброз / гипертрофия / ремоделирование сердца, маркер — sST2). Для успешного внедрения мультимаркерной модели в алгоритмы диагностики ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ требуется проведение клинических исследований, в которых будут установлены конкретные пороговые значения каждого маркера.

Вклад авторов

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

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

Лунев В.И. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9002-7749>): сбор, анализ и интерпретации данных, подготовка рукописи, ответственный за все аспекты работы

Author Contribution

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

Larina V.N. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7825-5597>): concept and design development, collection, analysis and interpretation of data, validation of important intellectual content, final approval of the manuscript for publication, responsible for all aspects of the work

Lunev V.I. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9002-7749>): collection, analysis and interpretation of data, preparation of the manuscript, responsible for all aspects of the work

Список литературы/ References:

1. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ОССН — РКО — РНМОТ. СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: ХРОНИЧЕСКАЯ (ХСН) И ОСТРАЯ ДЕКОМПЕНСИРОВАННАЯ (ОДСН). ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ. Кардиология. 2018; 58(6S): 8-158. doi: 10.18087/cardio.2475
Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018; 58(6S): 8-158. doi: 10.18087/cardio.2475 [in Russian]
2. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016; (8): 7-13. doi: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
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. doi: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13. [in Russian]
3. Ощепкова Е.В., Лазарева Н.В., Салтыкова Д.Ф. и др. Первые результаты Российского регистра хронической сердечной недостаточности. Кардиология. 2015; 55(5): 22-8. doi: 10.18565/cardio.2015.5.22-28.
Oshchepkova E.V., Lazareva N.V., Satlykova D.F. The first results of the Russian register of chronic heart failure. *Kardiologiya*. 2015; 55(5): 22-8. doi: 10.18565/cardio.2015.5.22-28 [in Russian]
4. Гаврюшина С.В., Агеев Ф.Т. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: эпидемиология, «портрет» больного, клиника, диагностика. Кардиология. 2018; 58(4S): 55-64. doi: 10.18087/cardio.2467.
Gavryushina S.V., Ageev F.T. Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: epidemiology, patient «portrait», clinic, and diagnostics. *Kardiologiya*. 2018; 58(4S): 55-64. doi: 10.18087/cardio.2467 [in Russian]
5. Российское кардиологическое общество. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(11): 4083. doi: 10.15829/29/1560-4071-2020-4083.
Russian Society of Cardiology (RSC) 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(11): 4083. [in Russian] doi: 10.15829/29/1560-4071-2020-4083
6. Thibodeau J., Turer A., Gualano S., et al. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. *JACC Heart Fail*. 2014; 2(1): 24-31. doi: 10.1016/j.jchf.2013.07.009.
7. Ceron M., Rosa G., Jorge L., et al. Association of types of dyspnea including 'bendopnea' with cardiopulmonary disease in primary care. *Rev Port Cardiol*. 2017; 3(36): 179-86. doi:10.1016/j.repc.2016.08.007
8. Larina V.N., Poryadin G.V., Bogush N.L., et al. Clinical profile of elderly patients with chronic heart failure and bendopnea. *Pol Arch Intern Med*. 2019; 129(12): 939-941. doi:10.20452/pamw.15016 [in Russian]

9. Орлова Я.А., Ткачева О.Н., Арутюнов Г.П., и др. Особенности диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста. Мнение экспертов общества специалистов по сердечной недостаточности, российской ассоциации геронтологов и гериатров и евразийской ассоциации терапевтов. Кардиология. 2018; 58(512): 42–72. doi: 10.18087/cardio.256
Orlova Ya.A., Tkacheva O.N., Arutyunov G.P., et al. Features of diagnostics and treatment of chronic heart failure in elderly and senile patients. Expert opinion of the Society of Experts in Heart Failure, Russian Association of Gerontologists, and Euroasian Association of Therapists. Kardiologiya. 2018; 58(512): 42–72. doi: 10.18087/cardio.256 [in Russian]
10. Фролова Е.В. Особенности клинической картины сердечной недостаточности в пожилом и старческом возрасте. Кардиология. 2018; 58(85): 4-11. doi: 10.18087/cardio.2487.
Frolova E.V. The clinical features of heart failure in elderly and old age. Kardiologiya. 2018; 58(85): 4-11. doi: 10.18087/cardio.2487 [in Russian].
11. Gurina N.A., Frolova E.V., Degryse J.M. Roadmap of Aging in Russia: The Prevalence of Frailty in Community-Dwelling Older Adults in the St. Petersburg District—The «Crystal» Study J Am Geriatr Soc. 2011; 59(6): 980-8. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03448.x
12. Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т. и др. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИОМАРКЕРОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ. Архивъ внутренней медицины. 2018;8(5):333-345. doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345
Aliyeva A.M., Reznik E.V., Hasanova E.T. CLINICAL VALUE OF BLOOD BIOMARKERS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(5):3 33-345. doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345 [in Russian].
13. Медведева Е.А., Суркова Е.А., Лимарева Л.В. и др. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ, СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ. Российский кардиологический журнал. 2016; (8): 86-91. doi: 10.15829/1560-4071-2016-8-86-91
Medvedeva E.A., Surkova E.A., Limareva L.V. MOLECULAR BIOMARKERS FOR DIAGNOSTICS, RISK STRATIFICATION AND PREDICTION OF CHRONIC HEART FAILURE. Russian Journal of Cardiology. 2016; (8): 86-91. doi: 10.15829/1560-4071-2016-8-86-91 [in Russian]
14. Козлов И.А., Харламова И.Е. Натрийуретические пептиды: биохимия, физиология, клиническое значение. Общая реаниматология. 2009; 5(1): 89. doi: 10.15360/1813-9779-2009-1-89
Kozlov I.A., Kharlamova I.Y. Natriuretic Peptides: Biochemistry, Physiology, Clinical Implication. General Reanimatology. 2009; 5(1): 89. [in Russian]
15. Sudoh T., Minamino N., Kangawa K. C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. Biochem Biophys Res Commun. 1990; 168(2): 863-70. doi: 10.1016/0006-291x(90)92401-k.
16. Chen H.H., Grantham J.A., Schirger J.A. et al. Subcutaneous administration of brain natriuretic peptide in experimental heart failure. J Am Coll Cardiol. 2000; 36(5): 1706-12. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00911-6.
17. Chen H.H., Schirger J.A., Cataliotti A. Intact acute cardiorenal and humoral responsiveness following chronic subcutaneous administration of the cardiac peptide BNP in experimental heart failure. Eur J Heart Fail. 2006; 8(7): 681–686. doi: 10.1016/j.ejheart.2005.12.005
18. Schirger J.A., Heublein D.M., Chen H.H. et al. Presence of Dendroaspis natriuretic peptide-like immunoreactivity in human plasma and its increase during human heart failure. Mayo Clin Proc. 1999;74(2):126-30. doi: 10.4065/74.2.126.
19. Хирманов В.Н. Натрийуретические пептиды — семейство регуляторов системы кровообращения. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2017; 10(1-2): 3-25 doi: 10.17116/kardio201710123-25.
Khirmanov V.N. THE ROLE OF NATRIURETIC PEPTIDES IN REGULATION OF CARDIOVASCULAR SYSTEM. Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery. 2017; 10(1-2): 3-25 doi: 10.17116/kardio201710123-25 [in Russian]
20. Сережина Е.К., Обрезан А.Г. Биомаркеры повреждения и ремоделирования миокарда в диагностике сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019; 10(1): 23-26.
Serezshina E.K., Obrezan A.G. Myocardial damage and remodelling biomarkers in the diagnosis of heart failure with a preserved ejection fraction. RMJ. Medical Review. 2019; 10(1): 23–26. [in Russian]
21. Ларина В.Н. Хроническая сердечная недостаточность. В помощь врачу амбулаторного звена: монография. Москва: Издательство РАМН. 2019; 168 с.
Larina V.N. Chronic heart failure. To help the outpatient physician: monograph. Moscow: Publishing House RAMS. 2019; 168 p. [in Russian].
22. Камардинов Д.Х., Сонгуров Р.Н., Иошина В.И. и др. Растворимый ST2 — как биомаркер, инструмент стратификации риска и терапевтическая мишень у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2020; 60(2): 111-121. doi: 10.18087/cardio.2020.2.n816
Kamardinov D.K., Songurov R.N., Ioshina V.I., et al. Soluble ST2 — as a biomarker, a tool for risk stratification and therapeutic target in patients with chronic heart failure. Kardiologiya. 2020; 60(2): 111-121. doi: 10.18087/cardio.2020.2.n816 [in Russian].
23. Yancy C., Jessup M., Bozkurt B., et al. Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2013; 128 (16): e240-e327. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.019.
24. McMurray J., Adamopoulos S., Anker S., et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal. 2012; 33(14): 1787-847. doi: 10.1093/eurheartj/ehs104.
25. Moertl D., Berger R., Struck J., et al. Comparison of midregional pro-atrial and B-type natriuretic peptides in chronic heart failure: influencing factors, detection of left ventricular systolic dysfunction, and prediction of death. J Am Coll Cardiol. 2009; 53(19): 1783-90. doi: 10.1016/j.jacc.2009.01.057.
26. Тюрин И.Н., Раутбарт С.А., Проценко Д.Н. и др. Биомаркер напряжения миокарда NT-проBNP у больных с абдоминальным сепсисом и септическим шоком. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2020; 24(1): 65-77. doi: 10.21688/1681-3472-2020-1-65-77
Tyurin I.N., Rautbart S.A., Protsenko D.N. et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is a biomarker of myocardial stress in abdominal sepsis and septic shock. Patologiya Krovoobrashcheniya i Kardiokhirurgiya. 2020; 24(1): 65-77. doi: 10.21688/1681-3472-2020-1-65-77. [in Russian]

27. Неклюдова Г.В., Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких и легочная гипертензия: мозговой натрийуретический пептид как маркер легочной гипертензии. Пульмонология. 2013; (3): 31-35. doi: 10.18093/0869-0189-2013-0-3-31-35.
Neklyudova G.V., Avdeev S.N., Baymakanova G.E. Chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension: brain natriuretic peptide as a marker of pulmonary hypertension. PULMONOLOGIYA. 2013; (3): 31-35. doi: 10.18093/0869-0189-2013-0-3-31-35 [in Russian]
28. Michalska-Kasiczak M., Bielecka-Dabrowa A., von Haehling S., et al. Biomarkers, myocardial fibrosis and co-morbidities in heart failure with preserved ejection fraction: an overview. Archives of Medical Science. 2018; 14(4): 890-909. doi: 10.5114/aoms.2018.76279.
29. Муксинова М.Д., Нарусов О.Ю., Скворцов А.А. Натрийуретические пептиды и растворимый ST2-рецептор: роль в диагностике, стратификации риска и лечении больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиологический вестник. 2019; 14(4): 22-33. doi: 10.36396/MS.2019.15.4.003.
Muksinova, M.D., Narusov, O.Yu., Skvortsov, A.A. Natriuretic peptides and soluble ST2 receptor: role in the diagnosis, risk stratification and treatment of patients with chronic heart failure. Kardiologicheskii vestnik. 2019; 14(4): 22-33. doi: 10.36396/MS.2019.15.4.003. [in Russian]
30. Копьева К.В., Гракова Е.В., Тепляков А.Т. НОВЫЕ МАРКЕРЫ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ NT-proBNP И ИНТЕРЛЕЙКИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ — ЧЛЕНОВ СЕМЕЙСТВА ST2. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018; 7(1): 94-101. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-94-101
Kopeva K.V., Grakova E.V., Teplyakov A.T. NEW BIOMARKERS OF HEART FAILURE: DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF NT-proBNP AND INTERLEUKIN RECEPTOR FAMILY MEMBER ST2. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2018; 7(1): 94-101. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-94-101 [in Russian]
31. Aimo A., Vergaro G., Passino C., et al. Prognostic Value of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 in Chronic Heart Failure. JACC: Heart Failure. 2017; 5(4): 280-6. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.09.010
32. Emdin M., Aimo A., Vergaro G., et al. sST2 Predicts Outcome in Chronic Heart Failure Beyond NTproBNP and High-Sensitivity Troponin T. Journal of the American College of Cardiology. 2018; 72(19): 2309-20. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.2165
33. Santhanakrishnan R., Chong J.P., Ng T.P., et al. Growth differentiation factor 15, ST2, high-sensitivity troponin T, and N-terminal pro brain natriuretic peptide in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2012; 14(12): 1338-47. doi: 10.1093/eurjhf/hfs130.
34. Wang Y.C., Yu C.C., Chiu F.C., et al. Soluble ST2 as a biomarker for detecting stable heart failure with a normal ejection fraction in hypertensive patients. J Card Fail. 2013; 19(3): 163-8. doi: 10.1016/j.cardfail.2013.01.010.
35. Jhund P.S., Claggett B.L., Zile M.R., et al. Soluble ST2 is associated with markers of diastolic dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction in the PARAMOUNT trial. Eur Heart J. 2014; 35: 340-1.
36. Полянская Е.А., Козиолова Н.А., Миронова С.В. Оценка стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2, как раннего маркера хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у больных персистирующей формой фибрилляции предсердий. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(1): 3705. doi: 10.15829/1560-4071-2020-1-3705
Polyanskaya E.A., Kozioleva N.A., Mironova S.V. Evaluation of ST2 as an early marker of heart failure with a preserved left ventricular ejection fraction in patients with persistent atrial fibrillation. Russian Journal of Cardiology. 2020; 25(1): 3705. Doi: 10.15829/1560-4071-2020-1-3705 [in Russian]
37. Parikh R.H., Seliger S.L., Christenson R., et al. Soluble ST2 for Prediction of Heart Failure and Cardiovascular Death in an Elderly, Community-Dwelling Population. J Am Heart Assoc. 2016; 5(8): e003188. doi: 10.1161/JAHA.115.003188.
38. Schiattarella G.G., Altamirano F., Tong D., et al. Nitrosative stress drives heart failure with preserved ejection fraction. Nature. 2019; 568(7752): 351-356. doi: 10.1038/s41586-019-1100-z.
39. Paulus W.J. Unfolding Discoveries in Heart Failure. N Engl J Med. 2020; 382(7): 679-682. doi: 10.1056/NEJMcibr1913825.
40. van Kimmenade R.R., Januzzi J.L. Jr., Ellinor P.T., et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. J Am Coll Cardiol. 2006; 48 (6): 1217-24. doi: 10.1016/j.jacc.2006.03.061.
41. Carrasco-Sanchez F.J., Aramburu-Bodas O., Salamanca-Bautista P., et al. Predictive value of serum galectin-3 levels in patients with acute heart failure with preserved ejection fraction. Int J Cardiol. 2013; 169 (3): 177-82 doi: 10.1016/j.ijcard.2013.08.081.
42. de Boer R., Lok D., Jaarsma T., et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. Annals of Medicine. 2011; 43(1): 60-8. doi:10.3109/07853890.2010.538080.
43. Lok D., Van Der Meer P., de la Porte P., et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. Clin Res Cardiol. 2010; 99(5): 323-8. doi:10.1007/s00392-010-0125-y.
44. Lok D., Lok S., Bruggink-André de la Porte P. et al. Galectin-3 is an independent marker for ventricular remodeling and mortality in patients with chronic heart failure. Clin Res Cardiol. 2012; 102(2):103-10. doi:10.1007/s00392-012-0500-y.
45. van der Velde A., Gullestad L., Ueland T., et al. Prognostic Value of Changes in Galectin-3 Levels Over Time in Patients with Heart Failure: Data from CORONA and COACH. Circulation: Heart Failure. 2013; 6(2): 219-26. doi: 10.1161/circheartfailure.112.000129.
46. de Boer R.A., Lok D.J., Jaarsma T., et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. Ann Med. 2011; 43(1): 60-8. doi: 10.3109/07853890.2010.538080.
47. Kanukurti J., Mohammed N., Sreedevi N.N. et al. Evaluation of Galectin-3 as a Novel Diagnostic Biomarker in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. J Lab Physicians. 2020; 12(2): 126-132. doi: 10.1055/s-0040-1716608.
48. Cui Y., Qi X., Huang A. et al. Differential and Predictive Value of Galectin-3 and Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 (sST2) in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Med Sci Monit. 2018; 24: 5139-5146. doi: 10.12659/MSM.908840.
49. Yoshikawa Y., Shiomi H., Kuwahara K. et al. Utility of copeptin for predicting long-term clinical outcomes in patients with heart failure. J Cardiol. 2019; 73(5): 379-385. doi: 10.1016/j.jjcc.2018.11.008.
50. Hage C., Lund L.H., Donal E. et al. Copeptin in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a report from the prospective KaRen-study. Open Heart. 2015; 2(1): e000260. doi: 10.1136/openhrt-2015-000260.

Н.Т. Ватутин^{1,2}, А.Н. Шевелёк^{1,2}, В.В. Венжега^{*3}¹— ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк, Украина²— Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, Донецк, Украина³— ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

МЕСТО ПАЦИЕНТОВ С ПРОМЕЖУТОЧНОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА В ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

N.T. Vatutin^{1,2}, A.N. Shevelok^{1,2}, V.V. Venzheha^{*3}¹— State Educational Organization of Higher Professional Education «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk, Ukraine²— V.K. Gusak Institute of emergency and reconstructive surgery, Donetsk, Ukraine³— Federal state Autonomous educational institution of higher education «Pirogov Russian National Research Medical University» Russian Federation Department of Health, Moscow, Russia

Position of Patients with Mid-Range Ejection Fraction in the General Chronic Heart Failure Population

Резюме

В 2016г в рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (ХСН) выделена новая группа пациентов с промежуточной фракцией выброса левого желудочка (пФВ ЛЖ), референтный интервал которой лежит в диапазоне 40-49 %. В представленном обзоре освещены вопросы эпидемиологии, этиологии и диагностики ХСНпФВ, профиль биомаркеров и динамические фенотипы пациентов, рассмотрены принципы лечения и факторы, определяющие прогноз заболевания. Особое внимание уделено особенностям формирования разнородной когорты пациентов и целесообразности расширения существующей на сегодняшний день классификации ХСНпФВ путем введения двух переходных фенотипов.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, левый желудочек, промежуточная фракция выброса, динамические фенотипы, прогноз, принципы лечения

Конфликт интересов

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

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 01.12.2020 г.

Принята к публикации 19.02.2021 г.

Для цитирования: Ватутин Н.Т., Шевелёк А.Н., Венжега В.В. МЕСТО ПАЦИЕНТОВ С ПРОМЕЖУТОЧНОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА В ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(2): 111-121. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-2-111-121

Abstract

The European society of cardiology guideline for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure (CHF) in 2016 identified a new group of patients with mid-range left ventricular ejection fraction (LVEF) with reference interval in the range of 40-49 %. This review highlights the issues of epidemiology and etiology of CHF, outlines the echocardiographic portrait, biomarker profile and patients' dynamic phenotypes, considers the guidelines of their managements and the prognosis of the disease determiner's factors. Special attention is paid to the peculiarities

*Контакты: Виктория Валериевна Венжега, e-mail: vika2864@yandex.ru

*Contacts: Viktoriia V. Venzheha, e-mail: vika2864@yandex.ru

of the formation of this heterogeneous cohort of patients and the feasibility of expanding the existing CHF classification by introducing two transitional phenotypes.

Keywords: *chronic heart failure, left ventricle, mid-range ejection fraction, transition phenotypes, prognosis, guidelines of treatment*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 01.12.2020

Accepted for publication on 19.02.2021

For citation: Vatutin N.T., Shevelok A.N., Venzheha V.V. Position of Patients with Mid-Range Ejection Fraction in the General Chronic Heart Failure Population. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(2): 111-121. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-2-111-121

АМР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БАБ — бета-адреноблокаторы, ЕОК — Европейское Общество кардиологов, иАПФ/БРА — ангиотензинпревращающий фермент/блокаторы рецепторов ангиотензина II типа, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, НУП — натрийуретический пептид, ОСН — острая сердечная недостаточность, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, ХСНпФВ — хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной сниженной фракцией выброса левого желудочка, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭХО-КГ — эхокардиография, VNP-B — натрийуретический пептид типа В, СНFmgEF — хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка, СНFpEF — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, СНFgEF — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, HFA — Ассоциация сердечной недостаточности, hs-CRP — высокочувствительный С-реактивный белок, hs-TnT — высокочувствительный тропонин Т, NP — натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, NYHA — классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, Ro-ОГК — рентгенография органов грудной клетки, ST2 — растворимый рецептор подавления туморогенности 2-го типа, STfr — растворимый рецептор трансферрина

Введение

В настоящее время около 26 млн. людей во всем мире страдает хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В развитых странах к этой категории больных относится приблизительно 1-2% взрослой популяции, а в возрастной группе старше 90 лет данная патология встречается почти у 70% населения. ХСН является наиболее частой причиной повторных госпитализаций среди лиц старше 65 лет, а в структуре сердечно-сосудистой смертности занимает третье место, уступая лишь инфаркту миокарда и внезапной сердечной смерти [3].

ХСН представляет собой не только серьезную медицинскую проблему, но и негативно сказывается на социальной и экономической сферах жизни. Доля затрат на лечение ХСН в странах Европы и США составляет от 1 до 2% бюджета здравоохранения, что в 5 раз превышает затраты, направленные на лечение онкологических заболеваний, при этом частота госпитализаций больных ХСН продолжает неуклонно расти. Уже к 2050г ожидается увеличение распространенности ХСН на 60% по сравнению с 2010г, в основном за счет старших возрастных групп [3, 4]. С одной стороны это связано с распространением факторов риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), с другой — с улучшением качества лечения сердечно-сосудистых заболеваний и увеличением продолжительности жизни населения [5].

Традиционно в основе классификации сердечной недостаточности (СН) лежит систолическая функция левого желудочка (ЛЖ), основным эхокардиографическим отображением которой является фракция выброса (ФВ). На протяжении длительного времени всех

больных ХСН подразделяли на две категории: ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (ХСНнФВ) и с сохраненной ФВ ЛЖ (ХСНсФВ) [3, 6, 9, 10, 12]. Тем не менее, единого мнения о пороговом значении ФВ, разделяющем эти две категории ХСН, не было: американские, европейские и российские рекомендации называли разные критерии (35-40%). В международных рандомизированных исследованиях также отсутствовало единое определение сниженной ФВ ЛЖ: одни работы включали пациентов с ФВ менее 35%, другие — с ФВ менее 30%, а некоторые — с ФВ менее 40%, что приводило к большой вариации получаемых результатов.

История изучения вопроса

В клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2012г ФВ ЛЖ, находящаяся в пределах 35-50% упоминалась как «серая зона», но в силу недостаточного количества прогностических данных эта группа по-прежнему относилась к категории с ХСНнФВ [10, 12, 15]. Несколько позже, в 2013г, в рекомендациях Американского колледжа кардиологии и Американской Ассоциация сердца (ACC/АНА) сообщалось, что пациенты с ФВ от 40% до 50% представляют промежуточную группу, но конкретного названия ей дано не было [10]. В работах C.S.P. Lamand S.D. Solomon в 2014г впервые вместо определения «серая зона», прозвучал термин «хроническая сердечная недостаточность с промежуточной ФВ ЛЖ (ХСНпФВ)», который описывал пациентов с ФВ ЛЖ находящейся в диапазоне от 40 до 49% [7, 8, 11]. В тоже время, предыдущие рекомендации 2015г

по диагностике и лечению острой сердечной недостаточности (ОСН) и ХСН все еще выделяли две категории пациентов: ХСНнФВ, когда ФВ была ниже 50 %, и ХСНсФВ, когда ФВ превышала 50 %.

Таким образом, идея целенаправленного изучения ХСН у пациентов, которые в течение многих лет находились в тени, возникла давно, но развитие получила лишь в 2016г [12], когда AdriaanVoors во время доклада во Флоренции на Европейском конгрессе по сердечной недостаточности и Всемирном Конгрессе по ОСН (ESC-HF, WorldCongressonAcuteHeartFailure) обосновал необходимость выделения данной группы пациентов как нового фенотипа. Он призывал исследователей как можно более интенсивно работать в данном направлении, для того чтобы лучше понять патофизиологические и клинические характеристики этой категории больных, наметить цели лечения, изучить исходы и прогноз [7, 12]. По итогам конгресса в рекомендации Европейского Общества кардиологов (ЕОК) официально в классификацию СН вошел термин «ХСН с промежуточной (ХСНпФВ), или умеренно сниженной ФВ ЛЖ» [6, 13]. Было принято решение, что пациенты с ФВ, находящейся в диапазоне 40-49 % — это новая, отличная от других, категория пациентов с СН. Неоднородность имеющихся данных о ХСНпФВ поставило перед учеными новые задачи по изучению эпидемиологии, этиологии, клинических и прогностических особенностей данного типа СН. Немаловажной причиной выделения больных ХСНпФВ в отдельную группу явился и отличный от пациентов с ХСНсФВ и ХСНнФВ ответ на таргетную терапию [7, 8, 11-15, 17, 18, 21].

Эпидемиология и этиология сердечной недостаточности с промежуточной (40-49%) фракцией выброса левого желудочка

По данным многоцентровых исследований и крупных регистров (ESC HF Long-TermRegistry, Cox, SwedeHF) распространенность ХСНпФВ в общей популяции больных с СН колеблется в пределах 10-24,9 % [7, 12, 18-24].

Несмотря на довольно большое количество проведенных на сегодняшний день исследований, данные о гендерных и возрастных особенностях пациентов с ХСНпФВ остаются противоречивыми [7, 8, 11-15, 17-24]. Одни авторы говорят о том, что демографические параметры больных с ХСНпФВ во многом близки к ХСНнФВ, другие демонстрируют их большее сходство с ХСНсФВ. Так, в реестре ESC HF Long-Term (n=42987) средний возраст пациентов с ХСНпФВ был сопоставим с ХСНнФВ (64,2±14,2 лет и 64,0±12,6 лет соотв.), в то время как больные с ХСНсФВ были достоверно старше (68,6±13,7 лет, p <0,001). В исследовании CHART-2 больные с ХСНпФВ по возрастным характеристикам, напротив, приближались к пациентам с ХСНсФВ (69,0±11,6 лет и 71,7±10,9 лет соотв.),

тогда как лица с ХСНнФВ были достоверно моложе (66,9±12,7 лет, p <0,001) [20].

Взгляды исследователей на гендерные характеристики больных с ХСНпФВ также противоречивы: по данным одних работ среди них преобладают мужчины, по результатам других — женщины [8, 12, 21, 23, 28, 42, 45].

По сведениям масштабных реестров (ESC HF — Long-Term, SwedeHF) и исследований (TIME-SHF) распространенность ИБС среди больных с ХСНпФВ варьирует в пределах 42-61 % [25-27]. Исходя из анализа реестра SwedeHF, в целом, в структуре причин ХСНпФВ первое место занимает артериальная гипертензия (АГ) (64%), затем следуют фибрилляция предсердий (ФП) (58%), ИБС (53%), кардиомиопатия (КМП) (43%), клапанные пороки (10%) [17, 21]. Высокая распространенность ИБС, дилатационной КМП и клапанных пороков сердца делает пациентов с ХСНпФВ более схожими с ХСНнФВ, в то время как наличие АГ приближает их к ХСНсФВ [15, 17, 20, 21].

Пациенты с ХСНпФВ характеризуются высокой коморбидностью. С высокой частотой у них встречается хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (12-36%), хроническая болезнь почек (ХБП) (26%), сахарный диабет (СД) (27%) и анемия (27-35%) [11, 12, 17-19, 23, 26, 29, 30].

Диагностика ХСН с промежуточной фракцией выброса (40-49%) левого желудочка

Согласно современным европейским и российским рекомендациям, критерии диагноза ХСН зависят от ФВ ЛЖ. Диагноз ХСНпФВ правомочен при наличии клинической симптоматики СН, снижении ФВ ЛЖ до 40-49 %, повышении уровня натрийуретических пептидов, а также структурных изменений сердца (гипертрофии ЛЖ и/или увеличении размеров левого предсердия (ЛП)) и/или диастолической дисфункции (табл. 1.) [56].

В 2019г ЕОК был предложен новый алгоритм диагностики ХСНсФВ («HFA-PEFF diagnostic algorithm»), предусматривающий пошаговый переход от первичной клинической оценки к более специализированным тестам (рис. 1.). Он включает в себя выделение симптомов СН, проведение эхокардиографии (ЭХО-КГ) в покое и при нагрузке, определение натрийуретического пептида (НУП), а также инвазивную оценку гемодинамики и определение этиологии СН [60]. Насколько данный алгоритм может быть применен к пациентам ХСНпФВ, пока не известно. Проведение специальных исследований позволит оценить его валидность у этой категории пациентов.

Эхокардиографический профиль больных сердечной недостаточностью с промежуточной (40-49%) фракцией выброса левого желудочка. Четкий эхокардиографический профиль больных с ХСНпФВ до сих пор отсутствует. Наряду с умеренной систолической дисфункцией ЛЖ они нередко имеют диастолическую ригидность и увеличение размеров левого предсердия.

Таблица 1. Определение сердечной недостаточности с сохраненной, промежуточной и сниженной фракцией выброса левого желудочка (адаптировано из Терещенко С.Н., Галявич А.С., Ускач Т.М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020». Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083).

Table 1. Determination of heart failure with preserved, mid-range and reduced left ventricular ejection fraction (adapted from Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M., etc. Chronic heart failure. Clinical Guidelines 2020». Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083).

Тип ХСН/ Type of CHF	ХСНнФВ/ CHF _r EF	ХСНпФВ/ CHF _{mr} EF	ХСНсФВ/ CHF _p EF
Критерии/ Criteria	Симптомы ± Признаки ^а / Symptoms ± Signs ^a	Симптомы ± Признаки ^а / Symptoms ± Signs ^a	Симптомы ± Признаки ^а / Symptoms ± Signs ^a
	2 ФВ ЛЖ <40 % EF LV <40 %	ФВ ЛЖ 40-49 % EF LV 40-49 %	ФВ ЛЖ ≥50 % EF LV ≥50 %
	3	1. Повышение уровня NP ^б NP level upb 2. Как минимум один из дополнительных критериев: а. соответствующее структурное изменение (гипертрофия миокарда ЛЖ и/или расширение ЛП) b. диастолическая дисфункция/ At least one of the additional criteria: а. appropriate structural change (LV hypertrophy and / or LA dilation) b. diastolic dysfunction	1. Повышение уровня NP ^б NP level upb 2. Как минимум один из дополнительных критериев: а. соответствующее структурное изменение (гипертрофия миокарда ЛЖ и/или расширение ЛП) b. диастолическая дисфункция/ At least one of the additional criteria: а. appropriate structural change (LV hypertrophy and / or LA dilation) b. diastolic dysfunction

Примечание: ^а — признаки могут не наблюдаться на ранних стадиях СН и у пациентов, леченых диуретиками, ^б — BNP >35 пг/мл и/или NT-proBNP >125 пг/мл
Сокращения: BNP-B — натрийуретический пептид типа B, NP — натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, ФВ — фракция выброса, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие
Note: ^a-signs may not be observed in the early stages of HF and in patients treated with diuretics, ^b-BNP >35 pg/ml and/or NT-proBNP >125 pg/ml
Abbreviations: BNP-B-natriuretic peptide type B, NP-natriuretic peptide, NT-proBNP-N-terminal fragment of brain natriuretic peptide, EF-ejection fraction, LV-left ventricle, LA-left atrium

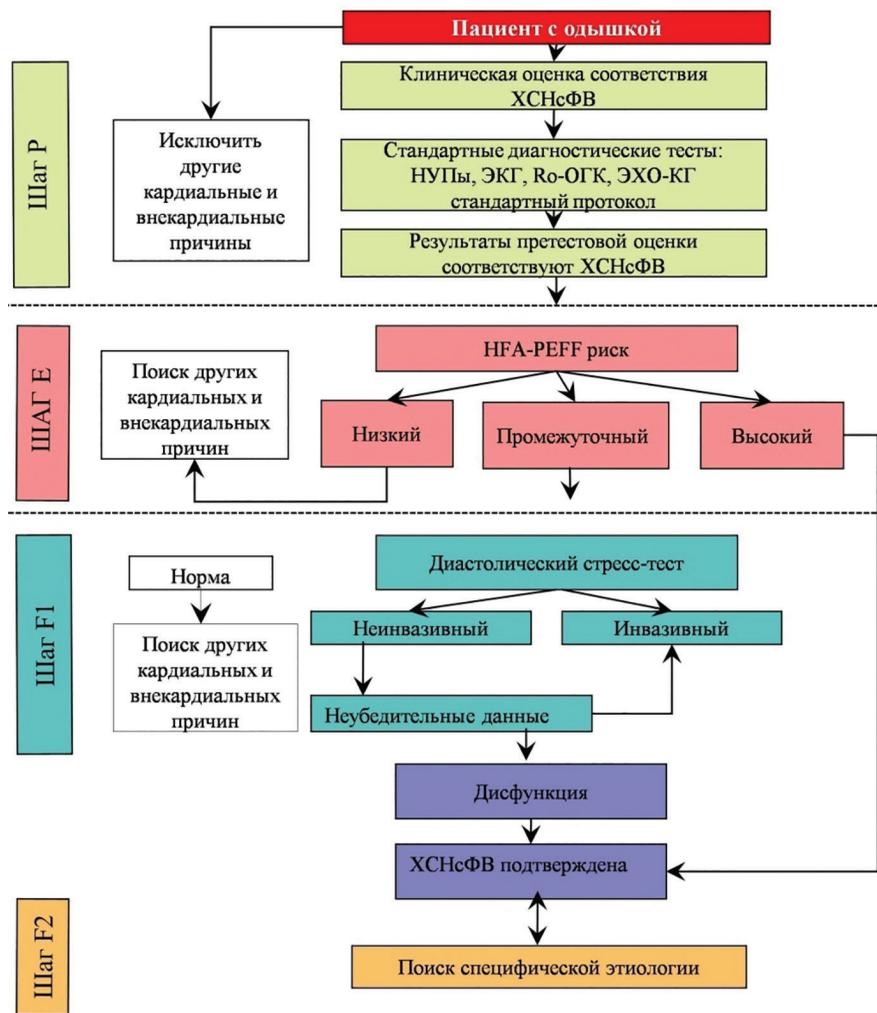


Рисунок 1. Алгоритм диагностики хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

Сокращения: Ro-ОГК- рентгенография органов грудной клетки, HFA — Ассоциация СН, шаг P — претестовая оценка, шаг E — эхокардиографическая оценка и определение НУП, если он не был определен на первом этапе, шаг F₁ — функциональные тесты, шаг F₂ — окончательное установление этиологии, (адаптировано из Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). EurHeartJ. 2019;40(40):3297-3317. doi: 10.1093/eurheartj/ehz64)

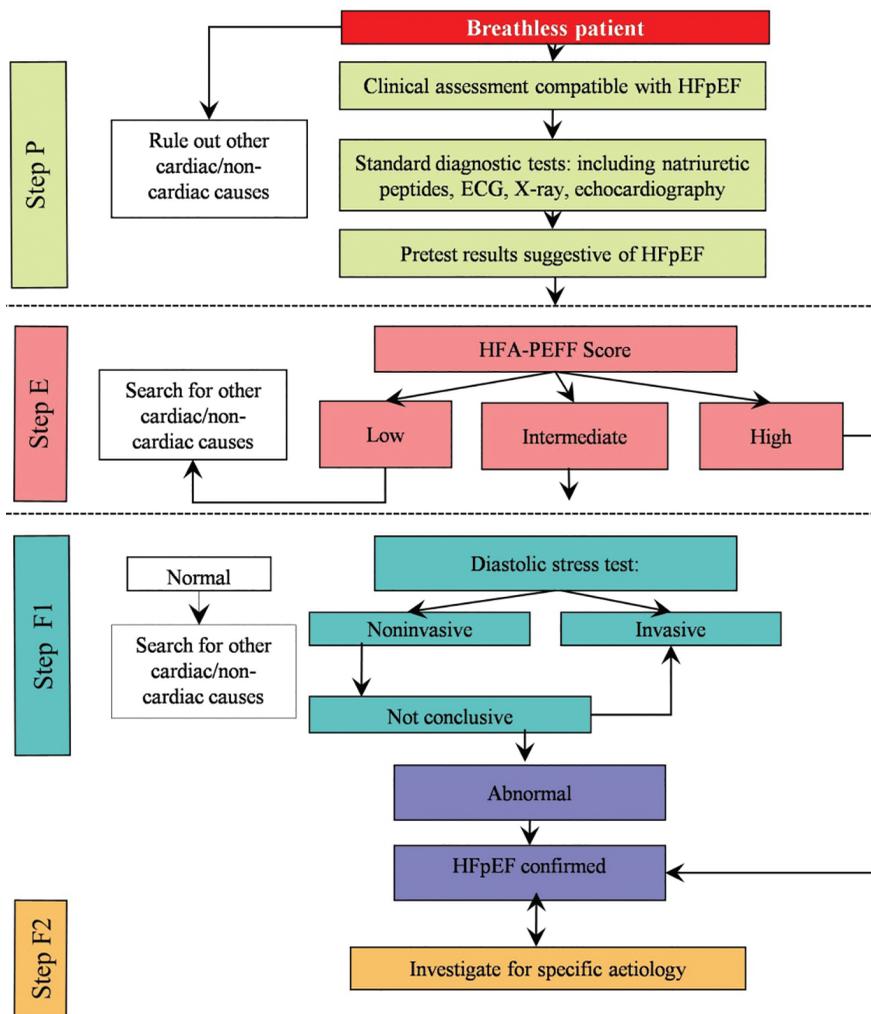


Figure 1. The diagnostic algorithm of chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction

Abbreviations: HFA — Heart Failure Association, step P — Pretest Assessment, step E — Echocardiographic and Natriuretic Peptide Score, if it was not determined at the first stage, step F1-Functional testing in Case of Uncertainty, step F2-Final Aetiology, (adapted from Pieske B, in Tschöpe c, De Boer RA et al. How to Diagnose heart failure with Preserved ejection fraction: The HFA Diagnostic Algorithm-PDF: Consensus recommendation of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). EurHeartJ. 2019;40(40):3297-3317. doi: 10.1093/eurheartj/ehz64).

Таблица 2. Риск первичной комбинированной конечной точки: сердечно-сосудистая смертность и повторная госпитализация ассоциированная с сердечной недостаточностью, согласно классификации ЕОК по ФВ ЛЖ (адаптировано из P. Moliner, et al., Bio-profiling and bio-prognostication of chronic heart failure with mid-range ejection fraction, Int J Cardiol.2018;257:188-192,doi: 10.1016/j.ijcard.2018.01.119).

Table 2. Risk of the primary composite end-point: cardiovascular death or HF-related hospitalization, according to the ESC LV EF classification. (adapted from P. Moliner, et al., Bio-profiling and bio-prediction of chronic heart failure with an average ejection fraction, Int J European repair.2018;257:188-192, Doi: 10.1016/j. ijcard. 2018. 01. 119).

	XCHнФВ/ CHFrEF (n=800)			XCHнФВ/ CHFmrEF (n=134)			XCHсФВ/ CHFpEF (n=135)		
	ОШ/ HR	95% ДИ/ 95% CI	P/ p-Value	ОШ/ HR	95% ДИ/ 95% CI	P/ p-Value	ОШ/ HR	95% ДИ/ 95% CI	P/ p-Value
NT-proBNP	1.74	(1.53-1.98)	<0.001	2.57	(1.81-3.65)	<0.001	1.22	(0.94-1.57)	0.13
hs-TnT	1.67	1.74-1.89)	<0.001	4.72	(2.81-7.94)	<0.001	1.76	(1.34-2.32)	<0.001
ST2	1.39	1.23-1.56)	<0.001	2.00	(1.45-2.76)	<0.001	1.04	(0.80-1.35)	0.79
Galectin-3	1.38	(1.23-1.56)	<0.001	1.69	(1.34-2.15)	<0.001	1.72	(1.31-2.27)	<0.001
hs-CRP	1.33	(1.14-1.54)	<0.001	1.58	(1.09-2.28)	0.016	1.18	(0.88-1.58)	0.28
Cystatine-C	1.37	(1.23-1.53)	<0.001	1.62	(1.29-2.05)	<0.001	1.33	(1.08-1.64)	0.007
Neprilysin	1.13	(1.00-1.27)	<0.05	1.14	(0.85-1.50)	0.35	1.38	(1.12-1.70)	0.002
STfR	1.12	(1.05-1.36)	0.006	1.54	(1.12-2.14)	0.009	1.19	(0.86-1.60)	0.25

Сокращения: NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, ST2 — растворимый рецептор подавления туморогенности 2-го типа, hs-TnT — высокочувствительный тропонин T, hs-CRP — высокочувствительный C-реактивный белок, STfR — растворимый рецептор трансферрина.
Abbreviations: NT-proBNP — N-terminal pro-brain natriuretic peptide, ST2 — soluble suppression of tumorigenicity type 2, hs-TnT — high-sensitivity troponin T, hs-CRP — high-sensitivity C-reactive protein, STfR — растворимый soluble transferrin receptor

Объемы ЛЖ у этих пациентов занимают промежуточное значение между таковыми у больных с ХСНсФВ и ХСНнФВ [12, 21, 31]. Можно предположить, что ХСНпФВ — это ранняя ступень ХСНнФВ. Наличие диастолической дисфункции левого желудочка за счет эксцентрического ремоделирования приближает их к больным с ХСНнФВ. Для более точной диагностики используют стресс-ЭХО-КГ или инвазивное измерение давления наполнения ЛЖ [54].

Профиль биомаркеров больных сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса левого желудочка. В целом профиль биомаркеров пациентов с ХСНпФВ более схож с таковым при ХСНнФВ, за исключением мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), по уровню которого эти больные приближены к пациентам с СНсФВ [38].

С целью прогнозирования риска смерти и повторных госпитализаций у пациентов с ХСНпФВ могут использоваться те же биомаркеры, что при ХСНнФВ (табл.2.): NT-proBNP, галектин-3, растворимый рецептор подавления туморогенности 2-го типа (ST2), высокочувствительный тропонин Т (hs-TnT), цистатин С, высокочувствительный С-реактивный белок (hs-CRP) и растворимый рецептор трансферрина (STfR). Примечательно, что прогностическая ценность данных биомаркеров при ХСНпФВ выше, нежели при ХСНнФВ. Наибольшей предсказательной силой у данной категории пациентов обладает hs-TnT, что, по-видимому, обусловлено их высокой чувствительностью даже к минимальному ишемическому повреждению миокарда [33, 38].

Сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса (40–49%) левого желудочка как переходной фенотип

На сегодняшний день большинство данных, касающихся ХСНпФВ, основаны на однократной оценке ФВ ЛЖ. Тем не менее, известно, что ФВ ЛЖ не является фиксированным показателем и может меняться под воздействием ряда факторов. Существенное влияние на значения ФВ ЛЖ оказывает частота сердечных сокращений (ЧСС) в момент исследования, нарушения ритма и проводимости, гемодинамическая перегрузка клапанного или неклапанного генеза, а также ишемические изменения в миокарде. Так, при ИБС ввиду наличия нескольких сегментов миокарда с разной степенью ишемии, истинная ФВ ЛЖ может искажаться. У пациентов с ФП и тахисталией желудочков может наблюдаться ложное снижение ФВ ЛЖ, а у больных, имеющих блокаду левой ножки пучка Гиса и имплантированные кардиостимуляторы, точная оценка ФВ ЛЖ и вовсе затруднительна [15, 45].

Это заставляет задуматься о том, являются ли пациенты с ХСНпФВ отдельной патофизиологической когортой, или же корректнее относить их к переходному фенотипу между ХСНсФВ и ХСНнФВ ЛЖ. В большинстве случаев лица с ХСНпФВ — это либо пациенты

в прошлом с ХСНнФВ, восстановившие систолическую функцию ЛЖ, либо больные с ХСНсФВ, у которых, напротив, произошло её снижение. Наглядным свидетельством этого предположения являются результаты пятилетнего наблюдения Dunlay S.M., et al. (2012г) за 1233 пациентами с СН с исходно сниженной ФВ, у которых она возросла в среднем на 7% ($p < 0,001$). Большой прирост был отмечен у женщин, более молодых пациентов, лиц с фибрилляцией предсердий, без ишемической болезни сердца, сахарного диабета, меньшей продолжительностью СН, более высоким функциональным классом (ФК) по NYHA (классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) и получавших лечение, основанное на доказательной медицине. В свою очередь, у пожилых и лиц с ишемической болезнью сердца с сохраненной систолической функцией ЛЖ ФВ уменьшилась на 6% ($p < 0,001$) [7, 41, 42].

Еще одним подтверждением «переходного фенотипа» является исследование CHART-2, включавшее 3480 больных ХСН, в котором в течение трех лет наблюдения пациенты динамично переходили из одной категории ФВ ЛЖ в другую (рис. 2).

Динамика изменений ФВ оказалась самой высокой у пациентов с ХСНпФВ: уже к концу первого года наблюдения почти половина этих больных перешла в группу ХСНсФВ, 16% человек — в группу ХСНнФВ, и лишь каждый тринадцатый — с ХСНсФВ в ХСНпФВ. Стоит отметить, что 20% больным с ХСНнФВ удалось восстановить ФВ до промежуточной. За период трехлетнего наблюдения в равной степени каждому пятому пациенту с ХСНнФВ и ХСНпФВ удалось как восстановить, так и снизить ФВ ЛЖ [20].

Вероятней всего, именно ИБС является самой частой причиной снижения ФВ ЛЖ [15, 25, 43, 44]. По данным многочисленных исследований, пациенты с ХСНсФВ, у которых развивается инфаркт миокарда (ИМ), постепенно в течение 4-5 лет переходят в ХСНнФВ, проходя этап промежуточной ФВ [12]. При отсутствии оптимального лечения ИБС у пациентов с ХСНсФВ наблюдается прогрессирующее снижение ФВ ЛЖ. В то же время больные, получающие адекватную терапию, демонстрируют уменьшение скорости снижения ФВ [7, 8, 12, 20, 21, 23, 41, 42].

Таким образом, противоречивые данные исследований, демонстрирующие сходство одних пациентов с ХСНпФВ с больными ХСНнФВ, а других — с ХСНсФВ, могут объясняться тем, что в части случаев промежуточная ФВ — это «восстановленная» ХСНнФВ, а в остальных — «сниженная» ХСНсФВ. Поэтому некоторые исследователи высказывают мысль о целесообразности расширения существующей на сегодняшний день классификации по ХСН и необходимости введения двух переходных фенотипов ХСНпФВ: ХСНнФВ-восстановленная и ХСНсФВ-сниженная. По их мнению, пациенты с одинаковой, на первый взгляд, ФВ могут иметь различные по своей природе патофизиологические механизмы развития систолической дисфункции ЛЖ, а значит, и отличные друг от друга исходы и подходы к лечению (рис.3) [7,15].

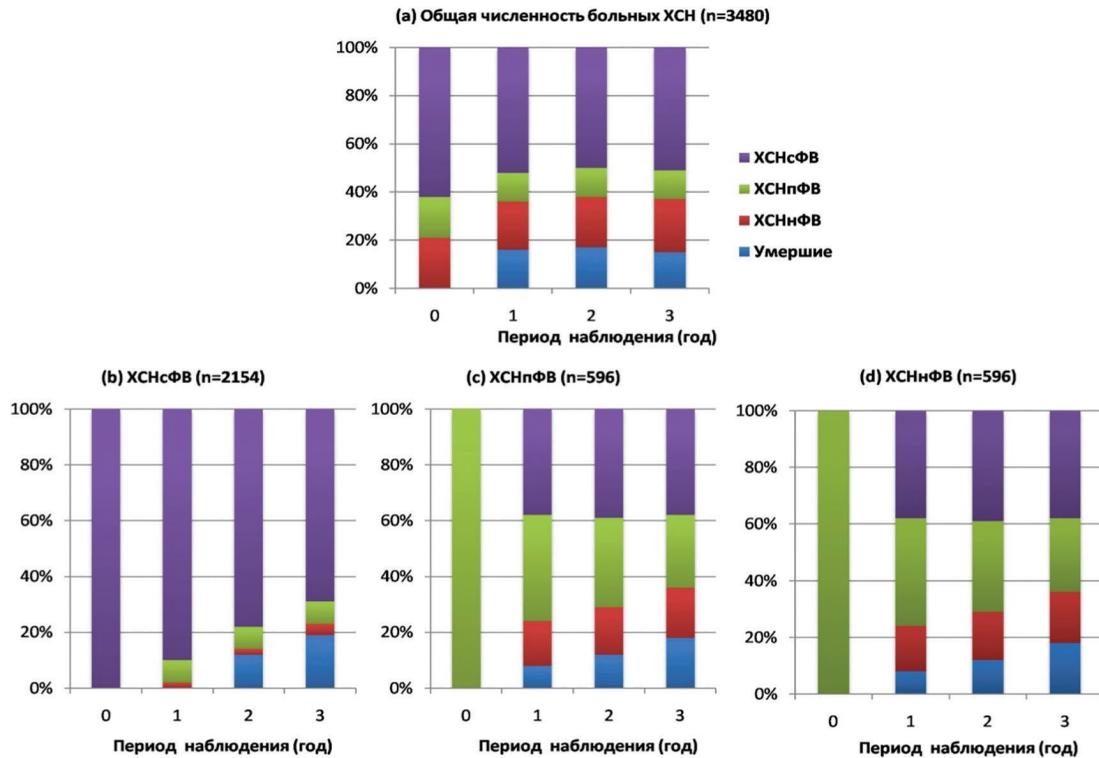


Рисунок 2. Динамическое изменение фракции выброса левого желудочка у пациентов с сердечной недостаточностью
 Сокращения: (a) общая численность населения, (b) XCHcФВ (CHFpEF), (c) XCHпФВ (CHFmrEF) и (d) XCHнФВ (CHFrEF) (адаптировано из Tsuji K., Sakata, Y., Nochioka, K., et al. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction — a report from the CHART-2 Study. European journal of Heart Failure. 2017;19(10):1258-1269. doi: 10.1002/ejhf.807. 1-12.)

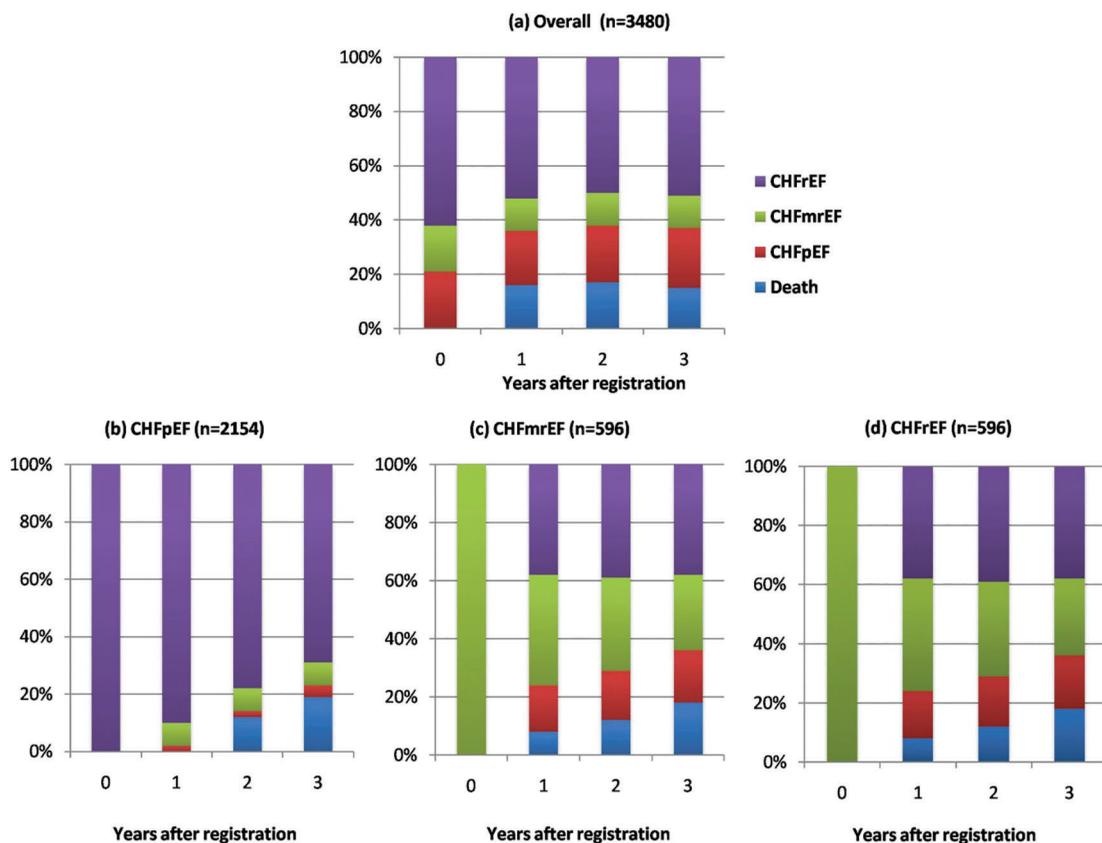


Figure 2. Transitions of heart failure among heart failure patients by left ventricular ejection fraction.
 Abbreviations: (a) Overall population, (b) chronic heart failure with preserved ejection fraction (CHFpEF), (c) chronic heart failure with mid-range ejection fraction (CHFmrEF), and (d) chronic heart failure with reduced ejection fraction (CHFrEF) patients. (adapted from Tsuji K., Sakata, Y., Nochioka, K., et al. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction — a report from the CHART-2 Study. European journal of Heart Failure. 2017;19(10):1258-1269. doi: 10.1002/ejhf.807. 1-12.)

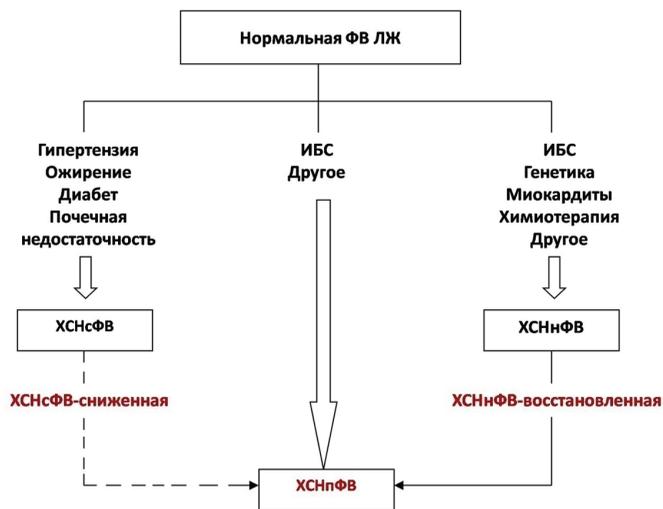


Рисунок 3. Динамические фенотипы сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса левого желудочка (адаптировано из Bayés-GenísA., Núñez J., Lupón J. Heart Failure with mid-range ejection fraction: a transition phenotype? *European journal of Heart Failure.* 2017;19(12):1635-1637. doi: 10.1002/ehjhf.977)

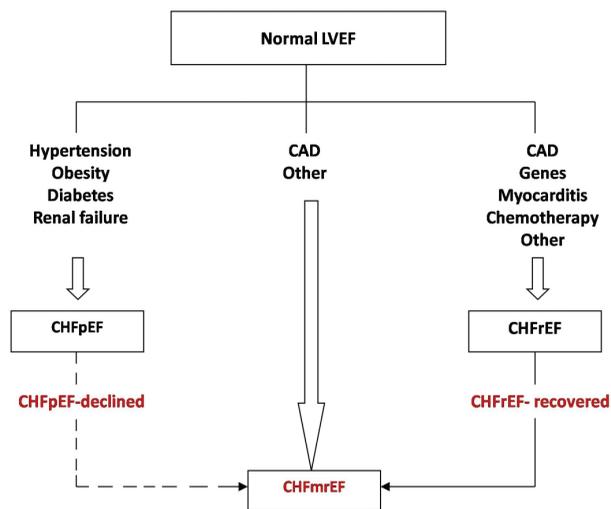


Figure 3. Dynamic phenotypes of heart failure with mid-range left ventricular ejection fraction (adapted from Bayés-GenísA., Núñez J., Lupón J. Heart Failure with mid-range ejection fraction: a transition phenotype? *European journal of Heart Failure.* 2017;19(12):1635-1637. doi: 10.1002/ehjhf.977)

Прогноз хронической сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса левого желудочка

У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями ФВ ЛЖ является одним из наиболее мощных предикторов фатальных и нефатальных кардиоваскулярных событий. Гипотеза о том, что прогноз ХСН тесно коррелирует со степенью снижения систолической функции ЛЖ, подтверждается в крупном исследовании Cardiovascular Health Study, включавшем 5532 пациентов 65 лет и старше. По результатам пятилетнего наблюдения наиболее высокий показатель смертности имели пациенты с ХСНнФВ (154 на 1000 человеко-лет), несколько меньший — лица с ХСНпФВ (115 смертей на 1000 человеко-лет) и самый низкий — больные с ХСНсФВ (87 смертей на 1000 человеко-лет, $p < 0,001$) [12, 46]. Анализ регистра ESC-NF-LT, включавшего 16 354 пациента, также показал, что среди пациентов с ХСНпФВ смертность от всех причин достоверно не отличалась от смертности при ХСНнФВ ($p=0,07$) или ХСНсФВ ($p=0,17$). В то время как уровень несердечно-сосудистой смертности оказался существенно выше у пациентов с ХСНпФВ и ХСНсФВ (27,8% и 30,7%, соотв.) по сравнению с ХСНнФВ (20,1%, $p=0,059$) [21].

Независимыми предикторами неблагоприятного исхода у больных с ХСНпФВ являются пожилой возраст, ХБП, митральная регургитация и ХСН III-IV класса по NYHA [21, 53]. Пациенты с восстановленной ФВ имеют лучшую выживаемость и более благоприятный профиль биомаркеров по сравнению с больными с ХСН со стабильной ФВ, независимо от ее значений [34, 42, 43, 46-48]. До тех пор пока ХСНпФВ протекает стабильно, прогноз при ней сопоставим с ХСНсФВ. Если же

развивается инфаркт миокарда, либо декомпенсация ХСН, требующая госпитализации, риск смертности возрастает и достигает такого же при ХСНнФВ.

Принципы лечения больных с сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса левого желудочка

В 2019г был опубликован экспертный консенсус Ассоциации сердечной недостаточности ЕОК, в котором рассмотрены рекомендации по лечению ХСНпФВ ЛЖ [58]. Авторы документа подчеркивают, что до настоящего времени не проводилось ни одного проспективного исследования, включающего пациентов с ХСНпФВ, а все имеющиеся сведения о данной категории больных основаны на результатах ретроспективных исследований, куда входили преимущественно пациенты с ХСНсФВ, и в меньшей степени — с нФВ [49, 58].

Принцип лечения больных с ХСНпФВ прежде всего фокусируется на контроле сердечно-сосудистых заболеваний, лежащих в основе СН (ФП, АГ, ИБС, легочной гипертензии) и коморбидных состояний (диабет, ХБП, анемия, СД, дефицит железа, ХОБЛ, пневмония, ожирение) [50]. Поскольку больные с ХСНпФВ, как правило, страдают АГ, ФП или ИБС, наиболее часто назначаемыми препаратами у них являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II типа (иАПФ/БРА) и бета-адреноблокаторы (БАБ), реже — антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР) [15]. Данные группы препаратов обладают доказанным влиянием на прогноз у пациентов с ХСНпФВ. Поскольку ХСНпФВ нередко

представляет собой восстановленную ХСНпФВ [7, 8, 12, 20, 21, 23, 41, 42], вполне обоснованно можно предполагать эффективность этих средств при лечении данной категории пациентов. Важность лекарственной терапии, направленной на восстановление ФВ ЛЖ и предотвращение её дальнейшего снижения, не подвергается сомнению [20].

Согласно результатам анализа данных реестра Swedish Heart Failure, эффективность иАПФ/БРА в улучшении прогноза среди больных с ХСНпФВ выше, чем у лиц с ХСНсФВ [15]. В исследовании SCHARM использование кандесартана в равной степени улучшало прогноз больных с ХСНпФВ и ХСНнФВ [55]. Данные нескольких систематических обзоров и мета-анализов позволяют утверждать, что применение валсартана/сакубитрила может уменьшать выраженность клинических проявлений СН и риск госпитализаций не только у больных ХСНнФВ, но и у лиц с пФВ [59].

Сведения об эффективности БАБ у больных с ХСНпФВ противоречивы [12]. Одни источники указывают на то, что использование БАБ способствует возрастанию ФВ ЛЖ, другие — доказывают обратное [20, 42]. Результаты исследования CHART-2 и реестра Swedish Heart Failure демонстрируют, что прием БАБ улучшает исход у пациентов с ХСНпФВ только при наличии ИБС [15, 17, 20]. В ряде исследований показано, что эффективность БАБ при ХСНпФВ в отношении прогноза зависит от ритма сердца пациента: при синусовом ритме БАБ снижают смертность, в то время как при ФП они не оказывают существенного влияния на прогноз, несмотря на улучшение ФВ [52, 58]. Согласно решению экспертного консенсуса Ассоциации сердечной недостаточности ЕОК 2019г БАБ могут быть рассмотрены для амбулаторных пациентов с симптомной ХСНпФВ и синусовым ритмом с целью снижения риска общей и сердечно-сосудистой смертности [58].

Вопрос о целесообразности применения АМР у больных с ХСНпФВ по-прежнему остается открытым, поскольку все доказательства получены на основании ретроспективного исследования небольшой подгруппы пациентов. По данным исследования TOPCAT, включавшем больных с ФВ ЛЖ в диапазоне 44–85 %, назначение АМР не приводило к снижению смертности от сердечно-сосудистых причин [51]. Результаты последующих субанализов исследования позволяют предполагать, что АМР могут быть рассмотрены для пациентов с ФВ ЛЖ более 45 % с целью уменьшения риска сердечно-сосудистой смертности и частоты госпитализаций по поводу декомпенсации СН [55, 56, 16, 58].

Железодефицит, развивающийся при ХСН, негативно сказывается на качестве жизни пациентов, течении и прогнозе заболевания. Современные руководства подчеркивают необходимость скрининга железодефицита у больных с ХСН II–IV ФК по NYHA, независимо от ФВ ЛЖ и уровня гемоглобина [61]. Внутривенное введение железа рекомендовано больным с СНпФВ, в то время как для пациентов с СНпФВ целесообразность этого пока не доказана. Ожидаются результаты исследований FAIR-HF, CONFIRM-HF и EFFECT-HF,

в которых также оценивалась эффективность и безопасность внутривенного введения железа, в том числе у пациентов с ФВ ЛЖ 40–45 % [56, 58].

Экспертами Европейского консенсуса 2019г Ассоциации сердечной недостаточности ЕОК было отмечено, что с 2016г не было опубликовано новых данных о применении диуретиков у больных ХСН [58]. В связи с чем, требуется дальнейшее проведение рандомизированных клинических исследований для оценки эффективности разных групп диуретических препаратов. Учитывая отсутствие четких данных о положительном влиянии диуретиков на ФВ ЛЖ, эти препараты рекомендованы к использованию только при наличии стойких явлений у пациентов с ХСН [57, 58].

Согласно клиническим рекомендациям РКО 2020 г. использование дигоксина у пациентов с ХСНпФВ следует проводить по тем же принципам и с соблюдением тех же правил, что и для больных с ХСНнФВ [56].

Выводы

Таким образом, пациенты с ХСН, имеющие ФВ в пределах 40–49 %, на протяжении многих лет относились так называемой «серой зоне», исключались из большинства клинических исследований либо приравнивались к больным с ХСНсФВ. После выделения в 2016г в отдельный фенотип «ХСНпФВ» данная группа больных подверглась всестороннему анализу, однако результаты проведенных на сегодняшний день исследований с их участием, остаются противоречивыми. Это подчеркивает необходимость дальнейшего изучения клинических, морфологических и лабораторных характеристик ХСНпФВ и определения факторов, вызывающих снижение, либо способствующих восстановлению систолической функции ЛЖ. Проведение дальнейших проспективных исследований позволяет надеяться на разработку эффективной стратегии лечения данной малоизученной группы пациентов.

Вклад авторов:

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

Ватутин Н.Т. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4307-1522>): окончательное утверждение для публикации рукописи

Шевелёк А.Н. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6192-2576>): разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания

Венжега В.В.: сбор, анализ и интерпретация данных, обоснование и написание рукописи

Author Contribution:

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

Vatutin N.T. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4307-1522>): final approval for publication of the manuscript

Shevelok A.N. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6192-2576>): concept and design development, verification of critical intellectual content

Venzhega V.V.: data collection, analysis and interpretation, justification and writing of the manuscript

Список литературы / References:

- Garganeeva A.A., Bauэр V.A., Борель К.Н. Пандемия XXI века: хроническая сердечная недостаточность — бремя современного общества. Эпидемиологические аспекты (обзор литературы). Сибирский медицинский журнал. 2014; 29 (3):8-12. ISSN: 2073-8552.
Garganeeva A.A., Bauer V.A., Borel K.N. Panedemia of the XXI century: chronic heart failure—the burden of modern society. Epidemiological aspects (literature review). Siberian medical journal. 2014; 29 (3):8-12. ISSN: 2073-8552 [In Russian].
- Longjian L. Epidemiology of heart failure and scope of the problem. *Cardiology Clinics*. 2014; 32:1–8. DOI: 10.1016/j.ccl.2013.09.009
- Шляхто Е.В. Кардиология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Е.В. Шляхто. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа. 2018; 691-711. ISBN 978-5-9704-5397-1.
Shlyakhto E.V. Cardiology. National guidelines. Short edition / ed. by E.V. Shlyakhto. — 2nd ed., reprint. and additional-M.: GEOTAR-Media. 2018; 691-711. ISBN 978-5-9704-5397-1 [In Russian].
- Ситникова М.Ю. Хроническая сердечная недостаточность: эпидемиология и перспективы планирования. *Сердечная недостаточность*. 2012; 6(74):372–376. ISSN: 1728-4651.
Sitnikova M.Yu. Chronic heart failure: epidemiology and planning prospects. *Heart failure*. 2012; 6(74):372–376. ISSN: 1728-4651 [In Russian].
- Lypez_Sendyn J. The heart failure epidemic. *Medicographia*. 2011; 33:363–369. ISSN 0243-3397.
- Ponikowski P, Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:891–975. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
- Bayés-Genís A., Núñez J., Lupón J. et al. Heart Failure with mid-range ejection fraction: a transition phenotype? *European journal of Heart Failure*. 2017;1-3. DOI: 10.1002/ejhf.977.
- Lam C.S., Solomon S.D. The middle child in heart failure: heart failure with mid-range ejection fraction (40–50 %). *Eur J Heart Fail*. 2014;16:1049–1055. DOI: 10.1002/ejhf.159.
- Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2008; 29(19), 2388–2442. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn309.
- McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787-847. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs104. Epub 2012 May 19.
- Lam C.S.P., Teng T., HK. Understanding Heart Failure With Mid-Range Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure* 2016; 4(6):1-4. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.03.025.
- Andronic A.A., Mihaila S., Cinteza M. et al. Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction — a New Category of Heart Failure or Still a Gray Zone. *MAEDICA — a Journal of Clinical Medicine*. 2016; 11(4):320-324. PMID: 28828050.
- Lauritsen J., Gustafsson F., Jawdat A. et al. Characteristics and long-term prognosis of patients with heart failure and mid-range ejection fraction compared with reduced and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Failure*. 2018; 1-10. DOI: 10.1002/ehf2.12283.
- Jeffrey J.H., Boback Z., Gregg C.F. et al. Heart Failure With Mid-Range (Borderline) Ejection Fraction Clinical Implications and Future Directions. *JACC: Heart Failure*. 2017; 5(11): 763-771. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.06.013
- Nauta J.F., Hummel Y.M., Melle J.P. et al. What have we learned about heart failure with mid-range ejection fraction one year after its introduction? *European Journal of Heart Failure*. 2017: 1-5. DOI:10.1002/ejhf.1058.
- Yancy C.W., Januzzi J.L. Jr., Allen L.A., et al. 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:20-30. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.025; PMID: 29277252.
- Koh A.S., Tay W.T., Teng T.H.K. et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2017;1-11. DOI: 10.1002/ejhf.945.
- Sartipy U., Dahlström U., Fu M. et al. Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved, Mid-Range, and Reduced Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2017;1-10. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.05.001.
- Farmakis D., Simitsis P., Vasiliki B. et al. Acute Heart Failure with mid-range ejection fraction: clinical profile, in-hospital management and short term outcome. *Clin Res Cardiol*. 2016: 1-10.
- Tsuji K., Sakata Y., Nochioka K. et al. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction — a report from the CHART-2 Study. *European journal of Heart Failure*. 2017: 1-12. DOI: 10.1002/ejhf.807.
- Chioncel O., Lainscak M., Seferovic P.M. et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *European Journal of Heart Failure*. 2017; 12:1-12. DOI: 10.1002/ejhf.813.
- Tromp J., Voors A.A., Lam C.S.P. Heart failure with mid-range ejection fraction: causes and consequences. *European Journal of Heart Failure*. 2018: 1-3. DOI: 10.1002/ejhf.1134.
- Kapoor J.R., Kapoor R., Ju C. et al. Precipitating clinical factors, heart failure characterization, and outcomes in patients hospitalized with heart failure with reduced, borderline, and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2016;4:464–472. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.02.017.
- Koh A.S., Tay W.T., Teng T.H. et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1624–1634. DOI: 10.1002/ejhf.945.
- Vedin O., Lam C.S., Koh A.S. et al. Significance of ischemic heart disease in patients with heart failure and preserved, midrange, and reduced ejection fraction: a nationwide cohort study. *Circ Heart Fail*. 2017; 10(6):1-9 DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003875.
- Chioncel O., Lainscak M., Seferovic P.M. et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017; 19(12):1574-1585. DOI: 10.1002/ejhf.813.
- Rickenbacher P., Kaufmann B.A., Maeder M.T. et al. Heart failure with mid-range ejection fraction: a distinct clinical entity? Insights from the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF). *Eur J Heart Fail* 2017 12 15;19(12):1586-1596. DOI:10.1002/ejhf.798.
- Yusuf S., Pfeffer M.A., Swedberg K. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet Lond Engl*. 2003;362:777–81. PMID: 13678871
- Lufman I., Szummer K., Dahlström U. et al. Associations with and prognostic impact of chronic kidney disease in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017 Mar; 19(12):1606-1614. DOI: 10.1002/ejhf.821.

30. Sartipy U., Dahlström U., Fu M. et al. Atrial fibrillation in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2017;5:565–574. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.05.001.
31. He K.L., Burkhoff D., Leng W.X., et al. Comparison of ventricular structure and function in Chinese patients with heart failure and ejection fractions >55% versus 40% to 55% versus <40%. *Am J Cardiol.* 2009;103:845–851. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.11.050.
32. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging Guidelines and standards Journal of the American Society of Echocardiography Journal — Cardiovascular Imaging. 2015; 16, 233–271. DOI:10.1093/ehjci/jev014.
33. Moliner P., Lupón J., Barallat J. et al. A. Bio-profiling and bio-prognostication of chronic heart failure with mid-range ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2017; 257:188–192. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.01.119.
34. Tsuji K., Sakata Y., Nochioka K. et al. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction—a report from the CHART-2 study. *Eur. J. Heart Fail.* 2017 Oct;19(10):1258–1269. DOI:10.1002/ejhf.807.
35. Bayes-Genis A., Nuñez-Villota J., Lupón J. Heart failure with mid-range ejection fraction: a transition phenotype? *Eur J Heart Fail.* 2017 Dec;19(12):1635–1637. DOI:10.1002/ejhf.977.
36. Sanders-van Wijk S., Empel V., Davarzani N. et al. Circulating biomarkers of distinct pathophysiological pathways in heart failure with preserved vs. reduced left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2015 Oct; 17(10):1006–14. DOI: 10.1002/ejhf.414.
37. Tromp J., Khan M.A.F., Mentz R.J. et al. Biomarker profiles of acute heart failure patients with mid-range ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2017 Jul;5(7):507–517. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.04.007.
38. Kociol R.D., Pang P.S., Gheorghide M. et al. Troponin elevation in heart failure prevalence, mechanisms, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Sep 28;56(14):1071–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.06.016.
39. Bayés-Genis A., Barallat J., Galán A. et al. Soluble neprilysin is predictive of cardiovascular death and heart failure hospitalization in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Feb 24;65(7):657–65. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.11.048.
40. Bayes-Genis A., Barallat J., Lupón J. Soluble neprilysin does not correlate with outcome in heart failure with preserved ejection fraction? *Eur J Heart Fail.* 2016 Jan;18(1):89–93. DOI: 10.1002/ejhf.435.
41. Lupón J., Díez-Lypez C., de Antonio M. et al. Recovered heart failure with reduced ejection fraction and outcomes: a prospective study. *Eur J Heart Fail.* 2017 Dec;19(12):1615–1623. DOI: 10.1002/ejhf.824.
42. Dunlay S.M., Roger V.L., Weston S.A. et al. Longitudinal changes in ejection fraction in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2012 Nov;5(6):720–6. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.966366.
43. Rastogi A., Novak E., Platts A. et al. Epidemiology, pathophysiology and clinical outcomes for heart failure patients with a mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017 Dec;19(12):1597–1605. DOI: 10.1002/ejhf.879.
44. Unkovic P., Basuray A. Heart Failure with Recovered EF and Heart Failure with Mid-Range EF: Current Recommendations and Controversies. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2018 Apr 3;20(4):35. DOI:10.1007/s11936-018-0628-9.
45. Clarke C.L., Grunwald G.K., Allen L.A. et al. Natural history of left ventricular ejection fraction in patients with heart failure. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013 Nov;6(6):680–6. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.000045.
46. Nadruz W.Jr., West E., Santos M. et al. Heart Failure and Midrange Ejection Fraction: Implications of Recovered Ejection Fraction for Exercise Tolerance and Outcomes. *Circ Heart Fail.* 2016 Apr;9(4):e002826. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002826.
47. Basuray A., French B., Ky B. et al. Heart failure with recovered ejection fraction. *Circulation.* 2014 Jun 10;129(23):2380–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006855.
48. Kalogeropoulos A.P., Fonarow G.C., Georgiopoulou V. et al. Characteristics and outcomes of adult outpatients with heart failure and improved or recovered ejection fraction. *JAMA Cardiol.* 2016 Aug 1;1(5):510–8. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.1325.
49. Kelly J.P., Men R.J., Mebazaa A. et al. Patient selection in heart failure with preserved ejection fraction clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Apr 28;65(16):1668–1682. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.03.043.
50. Cheng R.K., Cox M., Neely M.L. et al. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population. *Am Heart J.* 2014 Nov;168(5):721–30. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.07.008.
51. Pitt B., Pfeffer M.A., Assmann S.F. et al. TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2014 Apr 10;370(15):1383–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1313731.
52. Cleland J.G.F., Bunting K.V., Flather M.D. et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J.* 2018 Jan 1;39(1):26–35. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx564.
53. Lofman I., Szummer K., Dahlstrom U. et al. Associations with and prognostic impact of chronic kidney disease in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1606–14. DOI: 10.1002/ejhf.821; PMID: 28371075.
54. Nadar S.K., Tariq O. What is Heart Failure with Mid-range Ejection Fraction? A New Subgroup of Patients with Heart Failure. *Cardiac Failure Review.* 2018;4(1):6–8. DOI: <https://doi.org/10.15420/cfr.2018:7:2>.
55. 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; DOI: 10.1002/ejhf.1149; PMID: 29431256.
56. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083. Chronic heart failure. Clinical recommendations 2020. Russian journal of cardiology. 2020; 25 (11): 4083. doi: 10.15829 / 1560-4071-2020-4083 [In Russian]
57. Леонова М.В. Европейский консенсус применения диуретиков при хронической сердечной недостаточности 2019 года. Медицинский совет. 2020;(4):12–21. doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-12-21. Leonova M.V. European Consensus on use of diuretics in chronic heart failure 2019. Meditsinskiysovet = Medical Council. 2020;(4):12–21. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-4-12-21> [In Russian].
58. Seferovic P.M., Ponikowski P., Anker S.D. et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019 Oct;21(10):1169–1186. doi: 10.1002/ejhf.1531. Epub 2019 Aug 30. PMID: 31129923.
59. Pieske B., Tschope C., de Boer R.A. et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2019 Oct 21;40(40):3297–3317. doi: 10.1093/eurheartj/ehz641. PMID: 31504452.
60. Nie D., Xiong B., Qian J. et al. The Effect of Sacubitril-Valsartan in Heart Failure Patients With Mid-Range and Preserved Ejection Fraction: A Meta-Analysis. *Heart Lung Circ.* 2020 Nov 13;S1443-9506(20)31475-X. doi: 10.1016/j.hlc.2020.10.012. Epub ahead of print. PMID: 33199181.
61. Lam C.S.P., Doehner W., Comin-Colet J., IRON CORE Group. Iron deficiency in chronic heart failure: case-based practical guidance. *ESC Heart Fail.* 2018;5(5):764–771. doi: 10.1002/ehf2.12333.

З.Д. Михайлова, Д.В. Пивоваров*, А.Р. Пивоварова

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области
«Городская клиническая больница № 38 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода»,
Нижний Новгород, Россия

ОСОБЕННОСТИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА В СОЧЕТАНИИ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Z.D. Mikhailova, D.V. Pivovarov*, A.R. Pivovarova

Municipal Clinical Hospital No. 38, Nizhny Novgorod, Russia

Features of Acute Coronary Syndrome in Combination with Oncological Diseases in Elderly and Senile Patients

Резюме

Актуальность. Наличие онкологического заболевания, высокая полиморбидность у пациентов пожилого и старческого возраста могут приводить к осложненному течению острого коронарного синдрома, в том числе развитию острого повреждения почек и/или хронической болезни почек, что способствует ухудшению ближайшего и отдаленного прогноза и увеличению смертности у данной группы пациентов. **Цель исследования.** Изучить течение, клинические и лабораторно-инструментальные особенности острого коронарного синдрома в зависимости от наличия или отсутствия онкологического заболевания у лиц пожилого и старческого возраста. **Материалы и методы.** В исследование было включено 200 пациентов (122 (61 %) мужчины, 78 (39 %) женщины, медиана (Ме) возраста — 69 (65;77) лет). Больных распределили на две группы: 1) основная группа — острый коронарный синдром в сочетании с онкологическим заболеванием (n=100) (61 (61 %) мужчина, 39 (39 %) женщин, Ме возраста — 69 (65;77) лет); 2) группа сравнения — острый коронарный синдром без онкологического заболевания (n=100). Группы были сформированы методом копи-пара в соотношении 1:1 по полу и возрасту. У всех пациентов оценивали данные анамнеза, общее количество заболеваний, индекс коморбидности Charlson, основные клинические и лабораторно-инструментальные параметры, а также развитие осложнений. У 40 (40 %) пациентов основной группы и 47 (47 %) из группы сравнения проводили забор средней порции утренней мочи в первые сутки госпитализации для определения содержания КИМ-1 (молекула острого повреждения почек, пг/мл). На вторые сутки стационарного лечения проводили забор суточной мочи для определения уровня K^+ , Na^+ , Cl^- , мочевой кислоты, альбумина. **Результаты.** У пациентов основной группы, по данным анамнеза, чаще диагностировали стабильную стенокардию ($p=0,042$), диабетическую болезнь почек ($p=0,017$), хроническую болезнь почек ($p=0,013$) и анемию ($p=0,008$). Кроме того, у этих больных был выше индекс коморбидности Charlson (8 (6;9) и 5 (4;6) баллов; $p < 0,001$) и общее количество заболеваний (6 (5;7) и 4 (3;5); $p < 0,001$). Пациенты с онкологическим заболеванием при развитии острого коронарного синдрома чаще предъявляли жалобы на одышку ($p=0,008$) и перебои в работе сердца ($p=0,004$). У пациентов основной группы была диагностирована более низкая фракция выброса левого желудочка (51,0 (44;55) и 54 (48;57) %, $p=0,013$). Острое повреждение почек чаще диагностировали в основной группе, чем в группе сравнения ($p < 0,001$), в том числе острое повреждение почек по «базальному» креатинину ($p=0,005$), по динамике креатинина ($p=0,047$) и на фоне хронической болезни почек ($p=0,003$). У больных основной группы уровень КИМ-1 в моче был выше (921,0 (425,1;1314,8) и 658,0 (345,6;921,4) пг/мл; $p=0,011$). У пациентов с острым повреждением почек, в отличие от больных без острого повреждением почек, наблюдался более высокий уровень КИМ-1 (999,2 (480,8;1314,1) и 663,1 (360,5;905,2) пг/мл; $p=0,008$). У больных с острым коронарным синдромом и онкологическими заболеваниями в стационаре чаще развивались urgentные осложнения ($p=0,005$), в том числе летальный исход ($p=0,024$) и острая сердечная недостаточность ($p < 0,001$). Также у них была выше частота развития ранней постинфарктной стенокардии ($p=0,018$) и анемии ($p=0,005$). **Выводы.** В ходе нашего исследования установлено, что больные основной группы имели более высокий индекс коморбидности Charlson, большее количество заболеваний, в том числе стабильную стенокардию, диабетическую болезнь почек, хроническую болезнь почек и анемию. Данные пациенты при развитии острого коронарного синдрома чаще предъявляли жалобы на одышку и перебои в работе сердца. У больных онкологическим заболеванием

*Контакты: Дмитрий Викторович Пивоваров, e-mail: pivovarov121094@yandex.ru

*Contacts: Dmitry V. Pivovarov, e-mail: pivovarov121094@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6642-1364>

чаще диагностировали острое повреждение почек, в том числе по «базальному» креатинину, по динамике креатинина и на фоне хронической болезни почек. Уровень КИМ-1 в моче был выше у данной группы пациентов. У больных основной группы в стационаре чаще развивались urgentные осложнения, в том числе острая сердечная недостаточность и смерть. Также наблюдалась большая частота ранней постинфарктной стенокардии и анемии.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, онкологические заболевания, коморбидность, острое повреждение почек, хроническая болезнь почек, молекула почечного повреждения КИМ-1

Конфликт интересов

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

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 11.11.2020 г.

Принята к публикации 20.02.2021 г.

Для цитирования: Михайлова З.Д., Пивоваров Д.В., Пивоварова А.Р. ОСОБЕННОСТИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА В СОЧЕТАНИИ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(2): 122-131. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-2-122-131

Abstract

Relevance. The presence of oncological diseases, high polymorbidity in elderly and senile patients can lead to a complicated course of acute coronary syndrome, including the development of acute kidney injury and/or chronic kidney disease, which contributes to a deterioration of the immediate and long-term prognosis and an increase in mortality. **The research purposes.** To study the course of acute coronary syndrome depending on the presence or absence of oncological diseases in elderly and senile people and to identify clinical and laboratory-instrumental features. **Materials and methods.** The study included 200 patients (men — n=122 (61%), women — n=78 (39%), Me age — 69 (65;77) years). The patients were divided into two groups: 1) the main group — acute coronary syndrome in combination with oncological diseases (n=100) (men — n=61 (61%), women — n=39 (39%), Me age — 69 (65;77) years); 2) the comparison group — acute coronary syndrome without oncological diseases (n=100). The groups were formed by the copy-pair method in a ratio of 1:1 by gender and age. All patients were evaluated for anamnesis parameters, the total number of diseases, the Charlson comorbidity index, the main clinical and laboratory-instrumental parameters and the development of complications. We collected an average portion of morning urine on the first day of hospitalization to determine the content of KIM-1 (pg/ml) in 40 patients of the main group and 47 from the comparison group. We collected daily urine on the 2nd day of hospital treatment to determine the level of K⁺, Na⁺, Cl⁻, uric acid and albumin. **The results.** Patients of the main group, according to the anamnesis, were more often diagnosed with stable angina (p = 0.042), diabetic kidney disease (p = 0.017), chronic kidney disease (p = 0.013) and anemia (p = 0.008). In addition, these patients had a higher Charlson comorbidity index [8 (6; 9) and 5 (4; 6) points; p < 0.001] and a total number of diseases [6 (5; 7) and 4 (3; 5); p < 0.001]. Patients with oncological diseases with the development of acute coronary syndrome more often complained of shortness of breath (p=0.008) and heart rhythm disturbance (p=0.004). In patients of the main group a lower left ventricular ejection fraction was diagnosed [51.0 (44; 55) and 54 (48; 57), p=0.013]. Acute kidney injury was more frequently diagnosed in the study group than in the comparison group (p < 0.001), including acute kidney injury by "basal" creatinine (p=0.005), acute kidney injury by creatinine dynamics (p=0.047), and acute kidney injury by chronic kidney disease (p=0.003). The KIM-1 level in patients of the main group was higher [921.0 (425.1; 1314.8) and 658.0 (345.6; 921.4) pg/ml; p=0.011]. In patients with acute kidney injury, in contrast to patients without acute kidney injury, a higher level of KIM-1 was detected [999.2 (480.8; 1314.1) and 663.1 (360.5; 905.2) pg/ml; p=0.008]. Patients with acute coronary syndrome and oncological diseases in the hospital were more likely to develop urgent complications (p=0.005), including death (p=0.024) and acute heart failure (p < 0.001). They also had a higher incidence of early post-infarction angina (p=0.018) and anemia (p=0.005). **Conclusions.** Our study found that patients in the main group had a higher Charlson comorbidity index, a greater number of diseases, including stable angina, diabetic kidney disease, chronic kidney disease, and anemia. These patients with the development of acute coronary syndrome more often complained of shortness of breath and heart rhythm disturbance. Patients with oncological diseases were more often diagnosed with acute kidney damage, including "basal" creatinine, creatinine dynamics, and chronic kidney disease. The level of KIM-1 in the urine was higher in this group of patients. Patients of the main group in the hospital were more likely to develop urgent complications, including acute heart failure and death. There was also a high incidence of early post-infarction angina and anemia.

Key words: acute coronary syndrome, oncological diseases, polymorbidity, acute kidney injury, chronic kidney disease, KIM-1 kidney injury molecule

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 11.11.2020

Accepted for publication on 20.02.2021

For citation: Mikhailova Z.D., Pivovarov D.V., Pivovarova A.R. Features of Acute Coronary Syndrome in Combination with Oncological Diseases in Elderly and Senile Patients. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(2): 122-131. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-2-122-131

КИМ-1 — kidney injury molecule, ОЗ — онкологическое заболевание, ОКС — острый коронарный синдром, ОПП — острое повреждение почек, сКр — сывороточный креатинин, ХБП — хроническая болезнь почек

В разные сроки от момента выявления онкологического заболевания (ОЗ) у 1,9-4,2 % больных развивается острый коронарный синдром (ОКС). Наличие ОЗ значительно увеличивает риск осложненного течения ОКС, в том числе повторного инфаркта миокарда (ИМ) и смерти [1].

ОКС часто сопровождается развитием патологии почек (острый кардиоренальный синдром) [2], что приводит к ухудшению ближайшего и отдаленного прогноза основного заболевания [2, 3].

У больных ОЗ может происходить поражение почек (острое повреждение почек (ОПП) и/или острая болезнь почек (ОБП) и/или хроническая болезнь почек (ХБП)) как вследствие механического воздействия злокачественного новообразования, опухолевой инфильтрации, паранеопластических процессов, так и через нефротоксическое действие проводимой противоопухолевой терапии [4, 5].

По данным литературы, пожилой и старческий возраст, высокая коморбидность являются независимыми факторами риска развития ОКС и его осложнений, а также ухудшения прогноза заболевания [6, 7].

В доступной литературе имеются единичные работы с описанием клинических особенностей течения ОКС в зависимости от наличия или отсутствия ОЗ, в том числе у лиц пожилого и старческого возраста, что еще раз подтверждает актуальность изучения данной проблемы [1, 8, 9].

Одним из перспективных биомаркеров повреждения почек является КИМ-1 (kidney injury molecule, молекула почечного повреждения). В клинических исследованиях КИМ-1 показал себя как чувствительный и специфичный биомаркер для диагностики ОПП, индуцированного противоопухолевой терапией, рентгеноконтрастными препаратами (РКП) (контраст-индуцированное ОПП (КИ-ОПП)), а также после кардиохирургических вмешательств [2, 10, 11]. Имеются данные, что КИМ-1 повышается у больных с ХБП и является одним из маркеров почечно-клеточного рака [12]. В настоящий момент нет достаточного количества данных для широкого использования КИМ-1 в практике, в связи с чем необходимо дальнейшее исследование возможностей применения биомаркера, в том числе при ОКС в сочетании с ОЗ.

Цель исследования: изучить течение, клинические и лабораторно-инструментальные особенности ОКС в зависимости от наличия или отсутствия онкологического заболевания у лиц пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы

Исследование (проспективное открытое наблюдательное) проведено в период с января 2019 г. по август 2020 г. на базе ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» (г. Нижний Новгород).

В исследование было включено 200 пациентов. (122 (61 %) мужчины, 78 (39 %) женщины, медиана (Ме)

возраста — 69 (65;77) лет). Женщины были старше мужчин: 70 (68;79) и 67 (63;72) лет; $p=0,005$.

Пациентов распределили на две группы: 1-я (основная) — ОКС в сочетании с ОЗ (ОКС+ОЗ; $n=100$ (61 (61 %) мужчина, 39 (39 %), женщин, Ме возраста — 69 (65;77) лет); 2-я (сравнения) — ОКС без ОЗ (ОКС-ОЗ; $n=100$). Группы были сформированы методом копи-па в соотношении 1:1 по полу и возрасту.

Критерии включения: острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST (ОКСпST), острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (ОКСбпST); для пациентов группы ОКС+ОЗ — верифицированное ОЗ (активное и/или в анамнезе давностью не более 10 лет).

Критерии исключения: беременность и лактация; возраст >90 лет; тяжелая печеночная, дыхательная недостаточность; раковая кахексия; психические расстройства; отказ пациента от включения в исследование (отказ подписать добровольное информированное согласие).

Активное ОЗ имели 41 (41 %) больных, в анамнезе от 1 до 5 лет — 26 (26 %) от 5 до 10 лет — 33 (33 %). Наиболее частыми локализациями онкологического процесса у пациентов основной группы были: легкие, предстательная железа, молочные железы, что суммарно составило 48 % ($n=48$). Поражение лимфатических узлов диагностировали у 32 (32 %), наличие отдаленных метастазов — у 16 (16 %) пациентов. У трех (3 %) пациентов диагностировали первично-множественные метастатические опухоли (интервал между диагностируемыми опухолями не менее 1 года и не менее 6 месяцев — для рака *in situ*). У 57 (57 %) больных были ранние (T1-2) и у 27 (27 %) — поздние (T3-4) стадии злокачественных новообразований по системе TNM. У 85 (85 %) было проведено лечение ОЗ (рис. 1). 22 (22 %) пациентам была выполнена лучевая терапия (в 54,5 % случаев — выше диафрагмы, 45,5 % — ниже диафрагмы). Всем пациентам, подвергшимся хирургическому вмешательству, проводили радикальные операции (77;77 %).

При оценке тяжести состояния онкологических больных по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 88 (88 %) пациентов имели 0-1 баллов, 12 (12 %) — 3-4 балла.

У всех пациентов анализировали количество хронических неинфекционных заболеваний (1-2, 3-5, >5 заболеваний), а также индекс коморбидности Charlson.

Диагностику и лечение пациентов с ОКСпST/ОКСбпST проводили согласно действующим клиническим рекомендациям [6, 7].

У всех больных оценивали частоту и структуру развития urgentных (внутригоспитальная летальность, рецидив инфаркта миокарда (ИМ), тромбоз стента, острая сердечная недостаточность (ОСН), желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, острая аневризма левого желудочка, атриовентрикулярная блокада III степени, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии) и неurgentных (ранняя постинфарктная стенокардия (РПС), желудочковая экстрасистолия высоких градаций по Lown (3-5 класс), фибрилляция предсердий, пароксизмы наджелудочковой тахикардии, дисфункция синусового узла) осложнений.

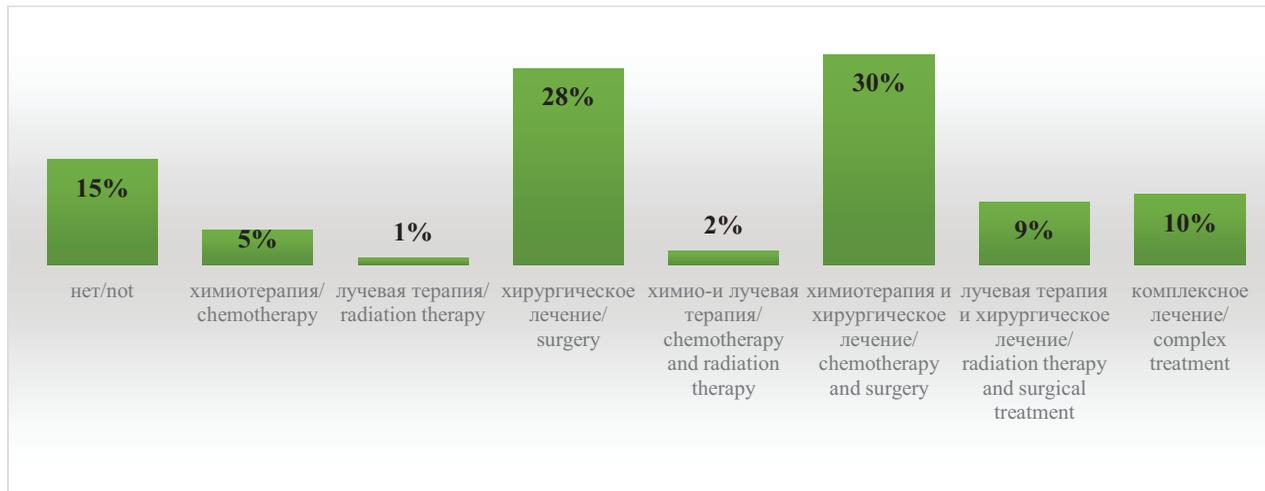


Рисунок 1. Вид лечения онкологических больных

Figure 1. Type of treatment for cancer patients

Диагноз ОПП устанавливали по критериям согласно клиническим рекомендациям: при увеличении сывороточного креатинина (сКр) $\geq 26,5$ мкмоль/л на протяжении 48 ч или при увеличении сКр $\geq 1,5$ раза от базального (ОПП по «базальному» креатинину) или исходного сКр (ОПП по динамике) в течение 7 дней, при этом считали: за базальный сКр — сКр, соответствующий расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) 75 мл/мин/1,73 м²; за исходный сКр — сКр в момент поступления пациента в стационар с последующей оценкой его в динамике через 1-7 суток. Диагноз ОПП на фоне ХБП устанавливали при наличии у пациента ХБП. У больных с ОПП по динамике креатинина верифицировали транзиторное ОПП, персистирующее ОПП и острую болезнь почек (ОБП). При этом транзиторное ОПП диагностировали, в случае разрешения ОПП в течение 2 суток, персистирующее ОПП — при разрешении от 2 до 7 суток. ОБП устанавливали при персистировании признаков повреждения почек в период 7-90 суток после эпизода ОПП в стационаре.

Олиго-/анурический вариант ОПП диагностировали при темпе диуреза $< 0,5$ мл/кг/ч в течение 6 ч и более. У 12 (12%) пациентов с ОЗ и 6 (6%) — без ОЗ были показания для катетеризации мочевого пузыря, поэтому почасовой диурез в качестве критерия ОПП учитывали только у данных больных [2].

Диагноз «ХБП» верифицировали согласно действующим клиническим рекомендациям при наличии анамнестических данных с морфологическим и/или лабораторным подтверждением персистирования повреждения почек более 3 месяцев [3]. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле СКД-ЕРІ (2011).

У 40 (40%) пациентов основной группы (ОКС+ОЗ) и 47 (47%) из группы сравнения (ОКС-ОЗ) дополнительно проводили специальные исследования, которые выполняли на базе Централизованной лаборатории «АВК-Мед» (г. Нижний Новгород). Производили забор 10 мл средней порции утренней мочи в пробирки «BD Vacutainer» (n=87) в первые сутки госпитализации для

определения содержания КИМ-1 (пг/мл) с использованием тест-системы ENZoLife Scientific KIM-1 ELISA (США) методом иммуноферментного анализа. На вторые сутки стационарного лечения проводили забор 10 мл суточной мочи для определения уровня К⁺, Na⁺, Cl⁻, мочевой кислоты, альбумина. Альбумин и мочевую кислоту определяли колориметрическим методом, К⁺, Na⁺, Cl⁻ — с помощью косвенной потенциометрии, на анализаторе «Cobas c501+ISE» (Roche Diagnostics, Швейцария).

Больные обеих групп были сопоставимы по виду и числу назначаемых препаратов в стационаре. Пациентам с ОЗ чаще назначали инотропную стимуляцию (16 (16%) и 6 (6%); p=0,024) в остром периоде ИМ.

Пациентам с ОКС и ОЗ реже проводили селективную коронарографию (СКГ) (74 (74%) и 91 (91%); p=0,002). Также больные, имеющие ОЗ, реже получали реперфузионное лечение (58 (58%) и 76 (76%); p=0,007), в частности первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) (46 (46%) и 64 (64%); p=0,011). 4 пациентам основной группы проводили тромболитическую терапию без ЧКВ. Фармако-инвазивный подход применяли у 8 (8%) больных группы ОКС+ОЗ и 12 (12%) — ОКС-ОЗ (p=0,346).

Ограничением исследования считали: различную локализацию онкологического процесса, различия по активности, тяжести и длительности ОЗ, определение уровня КИМ-1 у части больных исследуемой выборки.

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью специализированной программы IBM SPSS Statistics 23. Правильность распределения количественного признака оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова (n >50) и Шапиро-Уилка (n <50). В случае нормального распределения количественные данные представляли в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±SD), при распределении, отличном от нормального, полученные данные представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q₂₅; Q₇₅). В случае нормального распределения для сравнения двух групп по количественному признаку применяли t-критерий Стьюдента

для независимых выборок, при распределении признака отличным от нормального — U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения качественных признаков использовали критерий хи-квадрат (χ^2). Если ожидаемые явления были меньше 5, применяли точный критерий Фишера (двухсторонний критерий). Если ожидаемые явления находились в интервале от 5 до 10, то применяли критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. При оценке силы связи между признаками применяли ранговый коэффициент корреляции (R) Спирмена. Для анализа независимых предикторов использовали многофакторное регрессионное моделирование (логистическая регрессия). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ [13].

Исследование проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), а также принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие до включения в исследование.

Результаты и обсуждение

Нами был проведен сравнительный анализ пациентов с ОКС в зависимости наличия или отсутствия ОЗ по данным анамнеза (табл. 1.). Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу ($p=1,0$) и возрасту (1,0)

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с ОКС в зависимости от наличия или отсутствия ОЗ по данным анамнеза

Table 1. Comparative characteristics of patients with ACS, depending on the presence or absence of cancer according to anamnesis [n (%); Me (Q25; Q75)]

Параметры/ Options	ОКС+ОЗ / ACS+Cancer (n=100)	ОКС-ОЗ / ACS-Cancer (n=100)	p
Постинфарктный кардиосклероз / Postinfarction cardiosclerosis	34 (34%)	33 (33%)	0,881
Стабильная стенокардия / Stable angina	78 (78%)	65 (65%)	0,042
I ФК / I FC	2 (2,6%)	2 (3,1%)	1,0
II ФК / II FC	32 (41,0%)	23 (35,4%)	0,490
III ФК / III FC	39 (50,0%)	37 (56,9%)	0,409
IV ФК / IV FC	5 (6,4%)	3 (4,6%)	0,728
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	100 (100%)	100 (100%)	1,0
Хроническая сердечная недостаточность / Chronic heart failure	85 (85%)	76 (76%)	0,108
I ФК / I FC	11 (12,9%)	15 (19,7%)	0,243
II ФК / II FC	48 (56,5%)	37 (48,7%)	0,324
III ФК / III FC	25 (29,4%)	24 (31,6%)	0,766
IV ФК / IV FC	1 (1,2%)	-	-
Сахарный диабет / Diabetes mellitus	39 (39%)	32 (32%)	0,301
Диабетическая болезнь почек / Diabetic kidney disease	21 (21%)	9 (9%)	0,017
Гломерулонефрит / Glomerulonephritis	1 (1%)	-	-
Мочекаменная болезнь / Urolithiasis disease	12 (12%)	7 (7%)	0,335
Кисты почек / Kidney cysts	32 (32%)	29 (29%)	0,645
Рак почки с нефрэктомией / Kidney cancer with nephrectomy	6 (6%)	-	-
Хроническая болезнь почек / Chronic kidney disease, (С3а-С5 стадия) / (C3A-C5 stage)	44 (44%)	27 (27%)	0,013
С3а / С3А	26 (59,1%)	21 (77,8%)	0,175
С3б / С3В	15 (34,1%)	5 (18,5%)	0,149
С4 / С4	2 (4,5%)	-	-
С5 / С5	1 (2,3%)	1 (3,7%)	1,0
A0 / A0	13 (29,5%)	10 (37,0%)	0,515
A1 / A1	5 (11,4%)	7 (25,9%)	0,190
A2 / A2	8 (18,2%)	7 (25,9%)	0,634
A3 / A3	17 (38,6%)	3 (11,2%)	0,026
A4 / A4	1 (2,3%)	-	-
Анемия / Anemia	32 (32%)	16 (16%)	0,008
Индекс массы тела, кг/м ² / Body mass index	27,9 (25,0;32,7)	28,6 (26,4;32,0)	0,217
Индекс коморбидности Charlson, баллы / Charlson comorbidity index, points	8 (6;9)	5 (4;6)	<0,001
Количество заболеваний / Number of diseases	6 (5;7)	4 (3;5)	<0,001

Примечание: ФК — функциональный класс
Note: FC — functional class

У больных основной группы чаще диагностировали стабильную стенокардию, диабетическую болезнь почек и анемию. Также у пациентов с ОКС и ОЗ был выше индекс коморбидности Charlson и общее количество заболеваний. Больные основной группы чаще имели ХБП (С3а-С5), выраженную альбуминурию/протеинурию (А3-А4). Двое пациентов группы ОКС+ОЗ и ОКС-ОЗ с С5 стадией ХБП до поступления в стационар находились на ЗПТ (программный гемодиализ). Двое больных основной группы с С4 стадией ХБП — в процессе подготовки к ЗПТ (формирование артериовенозной фистулы).

Больные ОЗ при развитии ОКС чаще предъявляли жалобы на одышку (44 (44%) и 26 (26%); $p=0,008$) и перебои в работе сердца (18(18%) и 5(5%); $p=0,004$), что могло быть следствием сердечной недостаточности и кардиотоксичности химио- и/или лучевой терапии. [1].

Пациенты были сопоставимы по уровню гемодинамики при поступлении, продолжительности госпитализации и структуре ОКС (ОКСнST и ОКСбпST) (табл. 2.).

По данным литературы, у больных ОЗ чаще диагностируют ОКСбпST. Коронарная катастрофа чаще

развивается при прогрессировании онкологического заболевания или во время его активного лечения вследствие развития эндотелиальной дисфункции на фоне противоопухолевой терапии, спазма коронарных артерий, опухолевой эмболии, несоответствия между притоком крови и возросшими потребностями миокарда на фоне анемии, а также вследствие разрыва атеросклеротической бляшки с последующим развитием атеротромбоза [1]. В нашем исследовании пациенты с ОЗ были сопоставимы по структуре ОКС (ОКСнST/ОКСбпST).

Эхокардиография была выполнена у 94 (94%) пациентов основной группы и 99 (99%) — группы сравнения (табл. 3.). Остальным больным исследование не проводили вследствие смерти в первые сутки госпитализации. У больных основной группы была выявлена более низкая фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и более низкая частота сердечной недостаточности (СН) с сохраненной ФВ, что могло быть следствием раннее проведенной противоопухолевой терапии, а также острой сердечной недостаточностью (ОСН) при ОКС.

Таблица 2. Параметры госпитального периода у пациентов с ОКС в зависимости от наличия или отсутствия ОЗ

Table 2. The parameters of the hospital period in patients with ACS, depending on the presence or absence of cancer [n (%); Me (Q25; Q75)]

Параметры / Options	ОКС+ОЗ / ACS+Cancer (n=100)	ОКС-ОЗ / ACS-Cancer (n=100)	p
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. / Systolic blood pressure, mm Hg st	140 (124;150)	140 (125;148)	0,754
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. / Diastolic blood pressure, mm Hg st	83 (75;90)	80 (79;90)	0,817
Частота сердечных сокращений, уд/мин / Heart rate, beats per minute	80 (72;86)	76 (70;86)	0,168
Продолжительность госпитализации, койко-день / Length of hospital stay, bed-day	9 (7;11)	9 (8;11)	0,483
ОКСнST / ST-elevation ACS	49 (49%)	44 (44%)	0,395
ОКСбпST / NSTEMI ACS	51 (51%)	56 (56%)	

Примечание: ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОКСнST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST
Note: NSTEMI-ACS — Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome

Таблица 3. Анализ пациентов с ОКС в зависимости от наличия или отсутствия ОЗ по данным эхокардиографии

Table 3. Analysis of patients with ACS depending on the presence or absence of cancer by echocardiography parameters [Me (Q25; Q75; n (%))]

Показатели / Indicators	ОКС+ОЗ / ACS+Cancer (n=94)	ОКС-ОЗ / ACS-Cancer (n=99)	p
ФВ левого желудочка, % / Left ventricular EF, %	51,0 (44;55)	54 (48;57)	0,013
Сердечная недостаточность с сохраненной ФВ / Heart failure with preserved EF	53 (56,4%)	69 (69,7%)	0,037
Сердечная недостаточность с промежуточной ФВ / Heart failure with intermediate EF	26 (27,7%)	23 (23,2%)	0,480
Сердечная недостаточность с низкой ФВ / Heart failure with low EF	15 (16,0%)	7 (7,1%)	0,053

Примечание: ФВ — фракция выброса
Note: EF — ejection fraction

Таблица 4. Частота и структура urgent осложнений госпитального периода у пациентов с ОКС в зависимости от наличия или отсутствия ОЗ

Table 4. The frequency and structure of urgent complications of the hospital period in patients with ACS, depending on the presence or absence of cancer

Параметры / Options	ОКС+ОЗ / ACS+Cancer (n=100)	ОКС-ОЗ / ACS-Cancer (n=100)	p
Внутригоспитальная летальность / Intrahospital mortality	16 (16%)	6 (6%)	0,024
Рецидив инфаркта миокарда / Recurrent myocardial infarction	3 (3%)	3 (3%)	1,0
Тромбоз стента / Stent thrombosis	2 (2%)	3 (3%)	1,0
Killip (II-IV класс) / Killip (II-IV class)	28 (28%)	7 (7%)	<0,001
Острая аневризма левого желудочка / Acute left ventricular aneurysm	5 (5%)	3 (3%)	0,489
Желудочковая тахикардия / Ventricular tachycardia	3 (3%)	4 (4%)	1,0
Фибрилляция желудочков / Ventricular fibrillation	2 (2%)	5 (5%)	0,445
АВ-блокада III степени / AV-block III degree	3 (3%)	1 (1%)	0,621
Острая недостаточность мозгового кровообращения / Acute cerebral circulation failure	2 (2%)	1 (1%)	1,0
Тромбоэмболия легочной артерии / Pulmonary thromboembolism	1 (1%)	2 (2%)	1,0

Примечание: АВ — атриовентрикулярный
Note: AV — atrioventricular

В основной группе было больше пациентов с urgent осложнениями (39 (39%) и 21 (21%); $p=0,005$) (табл. 4.), в том числе внутригоспитальной летальностью и ОЧН (Killip II-IV классы), что согласуется с данными литературы [1]. Большинство пациентов (16 ;72,7%) умирали в первые трое суток госпитализации. Основными причинами смерти были: ИМ (13;59,1%, ИМ в сочетании с ОЗ (основная группа) (8;36,4%), ИМ в сочетании с ОНМК (группа сравнения) (1;4,5%).

Больные обеих групп были сопоставимы по частоте и структуре неurgent осложнений в госпитальном периоде (44 (44%) и 41 (41%); $p=0,668$). В то же время частота РПС в группе ОКС+ОЗ была выше (15 (15%) и 5 (5%); $p=0,018$), что могло быть связано с меньшей частотой проведения реперфузионного лечения, большей склонностью к гиперкоагуляции и тромбообразованию, вазоспазмом и нестабильностью атеросклеротических бляшек на фоне эндотелиальной дисфункции у онкологических больных [1,6,7].

В период нахождения в стационаре у больных основной группы чаще диагностировали анемию (38 (38%) и 20 (20%); $p=0,005$), причинами которой могли быть: хроническое воспаление, цитотоксическая противоопухолевая терапия в анамнезе, более частое развитие кровотечений и наличие ХБП [14].

ОПП чаще диагностировали у больных основной группы (49 (49%) и 25 (25%), $p < 0,0001$). ОПП по «базальному» креатинину верифицировали у 32 (32%) и 15 (15%) пациентов, соотв. ($p=0,005$); в том числе ОПП по

динамике креатинина — у 13 (13%) и 8 (8%) больных, соотв. ($p=0,616$). ОПП только по динамике креатинина установили у 17 (17%) пациентов группы ОКС+ОЗ и у 10 (10%) — группы ОКС-ОЗ ($p=0,148$). ОПП на фоне ХБП регистрировали у 36 (36%) и 17 (17%) пациентов, соотв. ($p=0,002$).

Из всех пациентов с ОПП по динамике креатинина (30 (30%) и 18 (10%), $p=0,047$) транзиторное ОПП диагностировали у 6 (20%) и 4 (22%) больных, соотв. ($p=0,855$); персистирующее ОПП — у 9 (30%) и 6 (33%) пациентов, соотв. ($p=0,936$); ОБП — у 15 (50%) и 8 (45%) больных, соотв. ($p=0,941$).

Олиго-/анурический вариант ОПП выявляли у 7 (7%) и 4 (4%) пациентов, соотв. ($p=0,535$). По уровню креатинина устанавливали преимущественно ОПП I стадии, а олиго-/анурический вариант ОПП (по темпу диуреза) — 2-3 стадии. На момент выписки из стационара у пациентов с ОБП стадию ХБП, имевшуюся до госпитализации, не меняли. 4 (4%) больным основной группы в связи с развившимся ОПП в стационаре проводили заместительную почечную терапию (ЗПТ) методом вено-венозной гемодиализации.

Большая частота ОПП у больных ОЗ, по нашему мнению, могла быть связана с более высокой коморбидностью, наличием ХБП и развившейся ОЧН.

В стационаре умерли 22 (11%) пациента. У умерших больных, в отличие от выживших, в 3 раза чаще диагностировали ОПП (21 (95,5%) и 53 (29,8%), $p < 0,0001$).

У пациентов анализировали лабораторные показатели крови (табл. 5.).

Таблица 5. Лабораторные показатели у пациентов с ОКС в зависимости от наличия или отсутствия ОЗ
Table 5. Laboratory indicators in patients with ACS, depending on the presence or absence of OZ [M±SD, Me (Q25; Q75)]

Показатели / Indicators	ОКС+ОЗ / ACS+Cancer, n=100	ОКС-ОЗ / ACS-Cancer, n=100	p
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/l	126,9±26,7	135,6±19,6	0,009
Гематокрит / Hematocrit	0,407±0,084	0,435±0,060	0,006
Креатинин при поступлении, мкмоль/л / Creatinine upon admission, μmol/l	97,0 (82,2;125,8)	89,8 (78,2;103,2)	0,005
Креатинин при выписке, мкмоль/л / Creatinine upon discharge, μmol/l	107,2 (92,2;135,8)	95,1 (82,0;110,7)	<0,001
рСКФ _{СКД-ЕР1} при выписке, мл/мин/1,73м ² / Estimated GFR _{СКД-ЕР1} upon discharge, ml/min/1,73m ²	56,3 (40,5;68,2)	63,8 (53,3;75,3)	0,002
Мочевина при поступлении, ммоль/л / Urea upon admission, mmol/l	6,4 (5,0;9,1)	5,4 (4,6;6,8)	0,001
Мочевина при выписке, ммоль/л / Urea upon discharge, mmol/l	7,6 (5,5;10,9)	6,0 (5,0;7,7)	<0,001
Na ⁺ при выписке, ммоль/л / Na ⁺ , upon discharge, mmol/l	136,6 (134,0;139,1)	138,0 (136,1;143,0)	0,006
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/l	6,20 (5,30;8,00)	5,64 (4,83;6,86)	0,049
Общий белок, г/л / Total protein, g/l	68,7 (64,6;71,9)	71,7 (66,4;74,9)	0,014
Общий билирубин, мкмоль/л / Total bilirubin, μmol/l	15,0 (10,3;20,3)	10,7 (8,1;15,8)	<0,001
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л / High density lipoproteins, mmol/l	1,06 (0,88;1,31)	1,22 (1,00;1,47)	0,012

Примечание: рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации
Note: GFR — glomerular filtration rate

Кроме того, у пациентов с ОЗ и без ОЗ были оценены показатели суточной мочи (табл. 6.). У больных обеих групп показатели суточной экскреции всех исследуемых маркеров находились в пределах референсных значений. В группе ОКС+ОЗ выявили более низкий уровень суточной экскреции калия, по сравнению с пациентами без ОЗ. По данным O'Donnell M., et al. (2019), снижение экскреции калия может быть связано с прогрессированием ХБП, а также приводить к увеличению риска развития сердечно-сосудистых событий и смерти [15].

У больных ОКС и ОЗ чаще выявляли мочевого синдром (62 (62 %) и 42 (42 %), p=0,005), в том числе гематурию (37 (37 %) и 12 (12 %); p < 0,001). Кроме того, у пациентов с ОКС с ОЗ был выше уровень протеинурии по сравнению с пациентами без ОЗ (0,1 (0;0,32) и 0 (0;0,1) г/л; p=0,001).

В настоящий момент нет общепринятых референсных значений для уровня КИМ-1 в моче. В зависимости от фирмы производителя реактивов и метода определения референсные значения уровня КИМ-1 в моче могут находиться в диапазоне от 147 до 2120 пг/мл [10,11].

В нашей работе медиана КИМ-1 в моче у всех пациентов с ОКС (n=87) составила 725,6 (420,0;1087,5) пг/мл.

У больных группы ОКС+ОЗ, в сравнении с пациентами без ОЗ, уровень КИМ-1 был выше [921,0 (425,1;1314,8) и 658,0 (345,6;921,4) пг/мл; p=0,011] (рис. 2). По нашему мнению, это может быть связано с более частым развитием ОПП у больных ОЗ. Кроме

Таблица 6. Показатели суточной мочи у пациентов с ОКС в зависимости от наличия или отсутствия ОЗ

Table 6. Indicators of daily urine in patients with ACS, depending on the presence or absence of cancer [M±SD, Me (Q25; Q75)]

Показатели / Indicators	ОКС+ОЗ / ACS+Cancer n=40	ОКС-ОЗ / ACS-Cancer n=47	p
Мочевая кислота, мкмоль/сут / Uric acid, μmol / day	3582 (2311;4830)	2771 (2230;3941)	0,303
K ⁺ , ммоль/сут / K ⁺ , mmol / day	44,2 (27,9;56,3)	49,1 (35,1;86,5)	0,031
Na ⁺ , ммоль/сут / Na ⁺ , mmol/day	160,2±79,7	166,8±80,2	0,721
Cl ⁻ , ммоль/сут / Cl ⁻ , mmol/day	108,2 (73,1;140,3)	127,7 (79,2;184,4)	0,237
альбумин, мг/сут / albumin, mg/day	26,0 (5,7;92,7)	10,2 (3,8;51,2)	0,092

того, установлено, что КИМ-1 в ткани почки играет двоякую роль. С одной стороны, повышение его выработки может способствовать неконтролируемой пролиферации и ангиогенезу, выступая как фактор канцерогенеза и метастазирования почечно-клеточного рака. Кроме того, по результатам ряда экспериментальных работ, выявлено, что экспрессия КИМ-1 может повышаться при других злокачественных новообразованиях.

С другой стороны, КИМ-1 может принимать участие в регенерации почечных канальцев после ОПП (нефропротекция) [12].

В основной группе была выше коморбидность, что также могло оказать влияние на развитие патологии почек, и как следствие, увеличение уровня КИМ-1.

Корреляции уровней КИМ-1 с креатинином и рСКФ в нашей работе не выявлены, что согласуется с результатами ретроспективного исследования Wajda J., с соавт. (2020) [16]. Вероятно, это может быть связано с тем, что КИМ-1 является маркером, отражающим преимущественно повреждение проксимальных канальцев [2].

У пациентов с ОПП (n=29), в отличие от больных без ОПП (n=58) был выявлен более высокий уровень КИМ-1 (999,2 (480,8;1314,1) и 663,1 (360,5;905,2) пг/мл; p=0,008), что согласуется с данными литературы [2,10,16]. Кроме того, у них была выше альбуминурия (62,0 (11,4;221,0) и 9,7 (4,6;28,1) мг/сут; p=0,002). Статистически значимых различий по уровню КИМ-1 у пациентов с разными стадиями ОПП не получено.

У пациентов с ОБП уровень КИМ-1 в моче был выше, чем у больных без ОБП (1238,4 (444,6;1397,3) и 704,0 (401,7;996,3) пг/мл; p=0,025), как и более высокий уровень альбуминурии (79,5 (19,3;303,0) и 10,6 (5,0;56,2) мг/сут; p=0,013).

У больных ХБП, в отличие от пациентов без ХБП, был выше уровень альбуминурии (26,0 (6,8;119,5) и 4,8 (2,5;9,4) мг/сут; p=0,017). Статистически значимых различий по уровню КИМ-1 у пациентов с разными стадиями ХБП не выявлено.

Пациенты, имеющие активное ОЗ и ОЗ в анамнезе, не имели статистически значимых различий по уровню КИМ-1, K⁺, Na⁺, Cl⁻, мочевой кислоты, альбумина в моче.

У 55 (27,5%) пациентов наблюдалось осложненное течение ОКС (ургентные и неургентные осложнения), у 7 (8%) — летальный исход. Более высокий уровень альбуминурии наблюдали у больных с осложненным

течением ОКС (24,7 (7,0;129,1) и 6,4 (2,6;14,1) мг/сут; p=0,001), в том числе при развитии ургентных осложнений (80,8 (22,8;145,4) и 8,8 (3,6;18,7) мг/сут; p <0,001), включая ОСН (139,5 (43,9;325,8) и 9,9 (4,5;39,9) мг/сут; p <0,001) и летальный исход (122,0 (27,4;419,9) и 10,6 (5,1;62,0) мг/сут; p=0,028).

Известно, что альбуминурия является независимым фактором риска развития осложненного течения ОКС [3]. В нашем исследовании, по данным логистической регрессии, изменение уровня альбуминурии на 1 мг/сут увеличивало риск развития ургентных осложнений на 6% [ОШ 1,006 (95% ДИ 1,001-1,010); p=0,019], в том числе летального исхода — на 5% [ОШ 1,005 (95% ДИ 1,001-1,010); p=0,026], а ОСН — на 8% [ОШ 1,005 (95% ДИ 1,003-1,013); p=0,003].

По данным литературы, гиперурикемия, и, как следствие, гиперурикурия может развиваться при прогрессировании ОЗ, проведении химио- и/или лучевой терапии [4, 5]. В нашем исследовании, различия по данному показателю у пациентов с ОЗ и без ОЗ не выявлены, что может быть связано с небольшим количеством больных с Т4 стадией по системе TNM (7;7%) и наличием отдаленных метастазов (16;16%). В то же время у пациентов с ОСН (1830,2 (552,4;3181,8) и 3215,5 (2519,7;4283,3) ммоль/сут; p=0,007) и умерших пациентов (1244,3 (361,3;2783,0) и 3100,2 (2378,0;4199,3) мкмоль/сут; p=0,006) диагностировали более низкий уровень суточной экскреции мочевой кислоты, в сравнении с больными без ОСН и выжившими. Вероятно, это могло быть связано с большей частотой продвинутых стадий ХБП (С36-С5) у пациентов с развитием ОСН (p <0,001) и умерших (p <0,001), а также с более частым выявлением олиго-/анурии (p=0,012 и p <0,001, соответственно).

Выводы

По данным нашего исследования установлено, что пациенты пожилого и старческого возраста с ОЗ (активным и/или в анамнезе), имеют некоторые особенности течения ОКС. По данным анамнеза, у них чаще диагностировали стабильную стенокардию, диабетическую болезнь почек, ХБП и анемию. Они имели более высокий индекс коморбидности Charlson, большее количество заболеваний, а также более низкую ФВ ЛЖ, в отличие от пациентов без ОЗ. Больные ОЗ при развитии ОКС чаще предъявляли жалобы на одышку и перебои в работе сердца, что может быть следствием сердечной недостаточности и/или кардиотоксичности ранее проведенной химио- и/или лучевой терапии. У пациентов с ОЗ чаще диагностировали ОПП, в том числе ОПП по «базальному» креатинину, ОПП по динамике креатинина и ОПП на фоне ХБП, что может быть связано с более высокой коморбидностью, наличием ХБП и развитием ОСН. Уровень КИМ-1 в моче был выше у больных с сочетанием ОКС и ОЗ, что может быть следствием более частого развития ОПП. У пациентов с ОКС и ОЗ в период госпитализации чаще развивались ургентные осложнения, в том числе ОСН и смерть. Также наблюдалась большая частота ранней постинфарктной

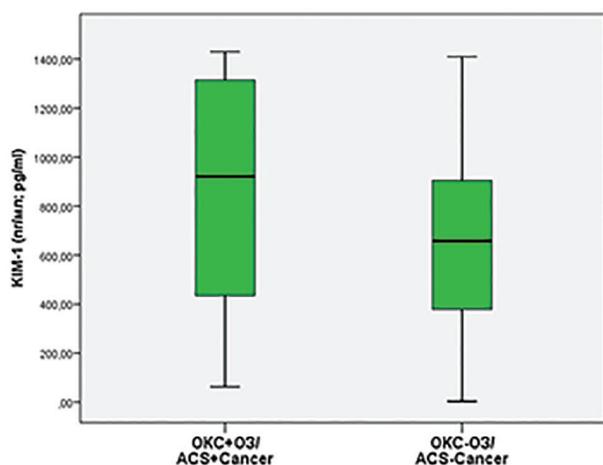


Рисунок 2. Уровни КИМ-1 [Ме (Q25; Q75) пг/мл] у пациентов с ОКС в зависимости от наличия или отсутствия ОЗ

Figure 2. Levels of KIM-1 [Me (Q25; Q75) pg/ml] in patients with ACS, depending on the presence or absence of cancer

стенокардии и анемии. Полученные данные обуславливают необходимость более пристального внимания к данной группе пациентов при развитии ОКС с целью оптимизации диагностической и лечебной тактики для уменьшения риска развития фатальных и нефатальных осложнений, улучшения прогноза и качества жизни.

Вклад авторов:

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

Михайлова З.Д. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0926-6038>): концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста статьи, редактирование

Пивоваров Д.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6642-1364>): концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста статьи, редактирование, размещение статьи на сайте журнала

Пивоварова А.Р. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1997-9621>): написание текста статьи, перевод резюме на английский язык

Author Contribution:

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

Mikhailova Z.D. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0926-6038>): research concept and design, data collection and processing, statistical data processing, writing article, article editing

Pivovarov D.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6642-1364>): research concept and design, data collection and processing, statistical data processing, writing article, article editing, placing an article on the journal site

Pivovarova A.R. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1997-9621>): writing article, translation of the resume in English

Список литературы / References:

1. Лубоятникова Е.С., Дупляков Д.В. Острый коронарный синдром у пациентов со злокачественными новообразованиями. Российский кардиологический журнал. 2017; (3): 140-144. doi: 10.15829/1560-4071-2017-3-140-144. Luboyatnikova E.S., Duplyakov D.V. Acute coronary syndrome in malignancy patients. Russian Journal of Cardiology. 2017; (3):140-144. doi: 10.15829/1560-4071-2017-3-140-144. [in Russian].
2. Смирнов А.В., Румянцев А.Ш. Острое повреждение почек. Часть I. Нефрология. 2020; 24(1): 67-95. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-67-95. Smirnov A.V., Romyantsev A.S. Acute kidney disease. Part I. Nephrology (Saint-Petersburg). 2020; 24(1):67-95. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-67-95. [in Russian].
3. Ассоциации нефрологов. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек. 2019. [Электронный ресурс]. URL: http://nonr.ru/wp-content/uploads/2020/01/Cln_guidelines_CKD_24.11_final-3-3.pdf. (дата обращения: 01.11.2020). Assotsiatsii nefrologov. Klinicheskie rekomendatsii. Khronicheskaya bolezn' pochek. 2019. [Electronic resource]. URL: http://nonr.ru/wp-content/uploads/2020/01/Cln_guidelines_CKD_24.11_final-3-3.pdf. (date of the application: 01.11.2020). [in Russian].
4. Колина И.Б., Бобкова И.Н. Поражение почек при злокачественных образованиях. Клиницист. 2014; 8(2):7-16. doi: 10.17650/1818-8338-2014-2-7-16. Kolina I.B., Bobkova I.N. Porazhenie pochek pri zlokachestvennykh obrazovaniyakh. Klinitsist. 2014; 8(2): 7-16. doi: 10.17650/1818-8338-2014-2-7-16. [in Russian].
5. Захарова Е.В. Остроумова О.Д. Онконефрология: поражения почек при использовании противоопухолевых препаратов. Обзор литературы — Часть 1. Нефрология и диализ. 2020; 22(3):393-395. doi: 10.28996/2618-9801-2020-3-383-395. Zakharova E.V. Ostroumova O.D. Onkonefrologiya: porazheniya pochek pri ispol'zovanii protivopukhlevykh preparatov. Obzor literatury — Chast' 1. Nefrologiya i dializ. 2020; 22(3): 393-395. doi: 10.28996/2618-9801-2020-3-383-395. [in Russian].
6. Российское кардиологическое общество. Клинические рекомендации. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. 2020. [Электронный ресурс]. URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_sST.pdf. (дата обращения: 01.11.2020). Rossiiskoe kardiologicheskoe obshchestvo. Klinicheskie rekomendatsii. Ostryi infarkt miokarda s pod'emom segmenta ST elektrokardiogrammy. 2020. [Electronic resource]. URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_sST.pdf (date of the application: 01.11.2020). [in Russian].
7. Российское кардиологическое общество. Клинические рекомендации. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. 2019. [Электронный ресурс]. URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_bST.pdf. (дата обращения: 01.11.2020). Rossiiskoe kardiologicheskoe obshchestvo. Klinicheskie rekomendatsii. Ostryi koronarnyi sindrom bez pod'ema segmenta ST elektrokardiogrammy. 2019. [Electronic resource]. URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_bST.pdf. (date of the application: 01.11.2020). [in Russian].
8. Styczkiewicz K., Styczkiewicz M., Мычка М., et al. Clinical presentation and treatment of acute coronary syndrome as well as 1-year survival of patients hospitalized due to cancer: a 7-year experience of a nonacademic center. Medicine (Baltimore). 2020; 99(5): e18972. doi:10.1097/MD.00000000000018972.
9. Iannaccone M., D'Ascenzo F., Vadalà P., et al. Prevalence and outcome of patients with cancer and acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a BleeMACS substudy. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2018; 7(7): 631-638. doi: 10.1177/2048872617706501.
10. Ahmed S.A., Hamed M.A. Kidney injury molecule-1 as a predicting factor for inflamed kidney, diabetic and diabetic nephropathy Egyptian patients. J Diabetes Metab Disord 2015; 14: 6. [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4347934>. (date of the application: 01.11.2020).
11. Ren H., Zhou X., Dai D., et al. Assessment of urinary kidney injury molecule-1 and interleukin-18 in the early post-burn period to predict acute kidney injury for various degrees of burn injury. BMC Nephrol. 2015; 16: 1-10. doi: 10.1186/s12882-015-0140-3.
12. Солохина М.П., Сергеева Н.С., Маршутина Н.В. и др. KIM как потенциальный серологический/уринологический опухолеассоциированный маркер почечно-клеточного рака и нефротоксичности химиопрепаратов. Онкоурология. 2019; 15(3): 132-42. doi: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-132-142. Solokhina M.P., Sergeeva N.S., Marshutina N.V. i dr. KIM kak potentsial'nyi serologicheskii/urinologicheskii opukholeassotsirovannyi marker pochechno-kletochnogo raka i nefrotoksichnosti khimioterapiy. Onkourologiya. 2019; 15(3): 132-42. doi: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-132-142. [in Russian].
13. Трухачёва Н.В. Медицинская статистика: учеб. пособие. Ростов-на-Дону: Феникс. 2017; 324 с. Trukhacheva N.V. Meditsinskaya statistika: ucheb. posobie. Rostov-na-Donu: Feniks. 2017; 324 p. [in Russian].
14. Madeddu C., Gramignano G., Astara G., et al. Pathogenesis and treatment options of cancer related anemia: perspective for a targeted mechanism-based approach. Front Physiol. 2018; 9: 1294. doi: 10.3389/fphys.2018.01294.
15. O'Donnell M., Mente A., Rangarajan S., et al. Joint association of urinary sodium and potassium excretion with cardiovascular events and mortality: prospective cohort study. BMJ. 2019; 364: l772. doi: 10.1136/bmj.l772.
16. Wajda J., Dumnicka P., Kolber W., et al. The Marker of Tubular Injury, Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1), in Acute Kidney Injury Complicating Acute Pancreatitis: A Preliminary Study. J Clin Med. 2020;9(5):1463. doi: 10.3390/jcm9051463.

С.П. Лукашик*¹, О.В. Алейникова², В.М. Цыркунов³,
И.А. Карпов¹, Я.И. Исайкина², О.В. Красько⁴

¹ — УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
кафедра инфекционных болезней, Минск, Беларусь

² — ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии,
гематологии и иммунологии», Минск, Беларусь

³ — УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
кафедра инфекционных болезней, Гродно, Беларусь

⁴ — Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси,
Минск, Беларусь

ОЦЕНКА ТРАНСПЛАНТАЦИИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ИЗ КОСТНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ, ВЫЗВАННЫМ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С (ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

S.P. Lukashyk*¹, O.V. Aleinikova², V.M. Tsyркunov³,
I.A. Karpov¹, Y.I. Isaykina², O.V. Krasko⁴

¹ — Belarusian State Medical University, Department of Infectious Diseases, Minsk, Belarus

² — Belarusian research center for pediatric oncology, hematology and immunology", Minsk, Belarus

³ — Grodno State Medical University, Department of Infectious Diseases, Grodno, Belarus

⁴ — Joint institute for informatics problems of the National academy of sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Evaluation Transplantation of Bone-Derived Mesenchymal Stem Cell in the Patients with Hepatitis C-Related Liver Cirrhosis (Pilot Study)

Резюме

Введение. Цирроз печени является конечной стадией прогрессирования хронических диффузных заболеваний печени. Поздние стадии цирроза печени, как правило, не поддаются консервативному лечению, и единственным эффективным методом помощи пациентам на данной стадии является трансплантация печени. Однако широкое применение последней в клинической практике сопряжено с серьезными препятствиями: нехваткой донорских органов, отторжением трансплантата, осложнениями в ходе операции и послеоперационном периоде, а также высокой стоимостью такого вмешательства. Трансплантация стволовых клеток костного мозга, особенно трансплантация мезенхимальных стволовых клеток, может быть потенциальным средством лечения цирроза печени и применяться после проведения дополнительных клинических исследований по эффективности и безопасности. **Цель исследования** — оценить эффективность и безопасность интрапаренхимальной трансплантации аутологичных мезенхимальных стволовых клеток из костного мозга для лечения пациентов с циррозом печени, вызванным вирусом гепатита С (ВГС). **Материалы и методы.** Проведено пилотное открытое нерандомизированное проспективное исследование с включением 6 пациентов с циррозом печени, вызванным вирусом гепатита С. Аутологичные мезенхимальные стволовые клетки трансплантировали внутривенно в ткань печени из расчета 1×10^6 /кг массы тела — по 1 мл в 5 точек. **Результаты.** К 6 мес. после трансплантации наблюдалось снижение уровня билирубина (с $36,4$ мкмоль/л до 27 мкмоль/л, $p=0,03$), баллов по показателю MELD (с $11,5$ до 8 , $p=0,035$), повышение уровней тромбоцитов к 3 мес. (с 83×10^9 /л до $124,6 \times 10^9$ /л, $p=0,031$) и 6 мес. (до $119,5 \times 10^9$ /л, $p=0,031$). Не было отмечено влияния к 6 мес. после трансплантации на баллы по шкале Чайлд-Пью ($p=0,181$), показатели цитолиза (сохранение повышенных уровней аланинаминотрансферазы ($p=0,062$) и аспартатаминотрансферазы ($p=0,844$)), репликативную активность вируса (сохранение РНК ВГС в крови) ($p=0,219$). Введение

*Контакты: Светлана Петровна Лукашик, e-mail: svetlanalukashik@mail.ru

*Contacts: Svetlana P. Lukashyk, e-mail: svetlanalukashik@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3641-3777>

мезенхимальных стволовых клеток к 6 мес. после трансплантации не приводило к разрешению цирроза печени и воспалительной инфильтрации по данным световой микроскопии, а также к разрешению капилляризации синусоидов ($p=0,586$) и трансдифференцировки звездчатых клеток Ито в миофибробласты ($p > 0,99$) по данным иммуногистохимического исследования. Ни у кого из пациентов после проведения трансплантации не было отмечено повышения температуры тела, увеличения лабораторных показателей, изменений со стороны жизненно важных функций. У одного пациента при госпитализации через 6 мес. после трансплантации мезенхимальных стволовых клеток был диагностирован тромбоз глубоких вен правой голени. **Выводы.** Отмечено положительное влияние мезенхимальных стволовых клеток на улучшение функции печени, при отсутствии их влияния на репликативную активность вируса и сохраняющуюся активность воспалительного процесса. Используемая методика трансплантации мезенхимальных стволовых клеток является безопасной процедурой для пациентов с циррозом печени, вызванным вирусом гепатита С классов тяжести А и В и может быть применена в клинической практике.

Ключевые слова: вирус гепатита С, цирроз, мезенхимальные стволовые клетки, трансплантация

Конфликт интересов

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

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 31.01.2021 г.

Принята к публикации 05.03.2021 г.

Для цитирования: Лукашук С.П., Алейникова О.В., Цыркунов В.М. и др. ОЦЕНКА ТРАНСПЛАНТАЦИИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ИЗ КОСТНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ, ВЫЗВАННЫМ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С (ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ).

Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(2): 132-145. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-2-132-145

Abstract

Introduction. Liver cirrhosis (LC) is the final stage in the progression of chronic diffuse diseases. As common, late stages of LC do not respond to conservative treatment methods, so liver transplantation is the most effective method at this stage. Widespread use of transplantation in clinical practice is due to serious obstacles: a shortage of donor organs, transplant rejection, complications during the operation and the postoperative period, as well as the high cost of such an intervention. We consider bone marrow stem cell transplantation as a potential treatment for liver cirrhosis and additional clinical trials for efficacy and safety. The aim of the study was to assess the efficacy and safety of intraparenchymal transplantation of autologous MSCs from the bone marrow for the treatment of patients with cirrhosis of the liver caused by the hepatitis C virus (HCV-LC). **Materials and methods.** A pilot open-label non-randomized prospective study with the inclusion of 6 patients with HCV-LP. Autologous MSCs were transplanted intraparenchymally into the liver tissue at the rate of 1×10^6 /kg body weight — 1 ml at 5 points. **Results.** By 6 months after transplantation, there has been a decrease in the level of bilirubin (from $36,4 \mu\text{mol/L}$ to $27 \mu\text{mol/L}$, $p=0,03$), MELD scores (from 11,5 to 8, $p=0,035$), and an increase in platelet levels by 3 months (from $83 \times 10^9 / l$ to $124,6 \times 10^9 / l$, $p=0,031$) and 6 months (up to $119,5 \times 10^9 / l$, $p=0,031$). By 6 months after transplantation, there has been no statistically significant result in changing on points on the Child-Pugh scale ($p=0,181$), cytolysis indicators (maintaining elevated levels of ALT ($p=0,062$) and AST ($p=0,844$)), replicative activity of the virus (preservation of HCV RNA in the blood) ($p=0,219$). Moreover, introduction of MSCs by 6 months after transplantation did not lead to resolution of liver cirrhosis and inflammatory infiltration according to light microscopy data, as well as to resolution of sinusoidal capillarization ($p=0,586$) and PCI transdifferentiation into myofibroblasts ($p > 0,99$) according to immunohistochemical studies. None of the procedures after the transplantation had an increase in body temperature, an increase in laboratory parameters, or changes in vital functions. One patient was admitted to hospital after 6 months. after MSC transplantation, deep vein thrombosis of the right leg was diagnosed. **Conclusion.** The positive effect of MSCs on the improvement of liver function was noted. There was no effect on the replicative activity of the virus. The continuing activity of the inflammatory process was observed. The used MSC transplantation technique is a safe procedure for patients with HCV-LC severity classes A and B and can be applied in clinical practice.

Key words: hepatitis C virus, cirrhosis, mesenchymal stem cells, transplantation

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 31.01.2021

Accepted for publication on 05.03.2021

For citation: Lukashyk S.P., Aleinikova O.V., Tsyrcunov V.M. et al. Evaluation Transplantation of Bone-Derived Mesenchymal Stem Cell in the Patients with Hepatitis C-Related Liver Cirrhosis (Pilot Study). The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(2): 132-145. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-2-132-145

АлАТ — аланинаминотрансфераза, АсАТ — аспаратаминотрансфераза, АФП — альфа-фетопротеин, ВГС — вирус гепатита С, ГГТП — гамма-глутамилтрансфераза, ГСК — гемопоэтические стволовые клетки, ЗКИ — звездчатые клетки Ито, КМ — костный мозг, МСК — мезенхимальные стволовые клетки, МКА — моноклональные антитела, НЯ — нежелательное явление, ПБП — пункционная биопсия печени, УЗИ — ультразвуковое исследование, ЦП — цирроз печени, ФИТС — флуоресцеинизотиоцианат, ЩФ — щелочная фосфатаза, ЭТС — эмбриональная телячья сыворотка, CD — кластер дифференцировки, IMDM — модифицированная Iscove среда Дульбекко, LC — цирроз печени, Me (min; max) — медиана (минимум; максимум), MELD — модель терминальной стадии болезни печени, α -SMA — альфа-гладкомышечный актин.

Цирроз печени (ЦП) является конечной стадией прогрессирования хронических диффузных заболеваний печени и характеризуется нарушением архитектоники печени с формированием узлов-регенератов. Поздние стадии ЦП как правило не поддаются консервативному лечению, и единственным эффективным методом помощи пациентам на данной стадии является трансплантация печени. Однако широкое применение последней в клинической практике сопряжено с серьезными препятствиями: нехваткой донорских органов, отторжением трансплантата, осложнениями в ходе операции и послеоперационном периоде, а также высокой стоимостью такого вмешательства.

Клеточная терапия, как представляется, являясь малоинвазивной процедурой, может дополнять лечение поздних стадий ЦП. Резервуаром различных стволовых клеток, включая гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) и мезенхимальные стволовые клетки (МСК), является костный мозг. Хотя было доказано, что МСК способны к мезодермальной и нейроэктодермальной дифференцировке, [1] они обладают потенциалом к энтодермальной дифференцировке; а также к дифференцировке в функциональные гепатоцитоподобные клетки [2]. ГСК и МСК обладают способностью трансдифференцироваться в гепатоциты *in vivo*, однако МСК являются наиболее мощным компонентом клеток костного мозга для дифференцировки в печени [3]. Это подтверждается результатами проведенных экспериментальных и клинических исследований. Так, существуют работы, продемонстрировавшие, что человеческие эмбриональные стволовые клетки могут трансдифференцироваться в гепатоциты в двух- и трехмерных системах культивирования *in vitro* [4, 5]. В других исследованиях было показано, что циркулирующие взрослые стволовые клетки способны дифференцироваться в зрелые гепатоциты или холангициты в организме человека [6, 7]. Исследования на животных продемонстрировали, что МСК, введенные крысам через хвостовую вену, могут защитить их от развития фиброза печени в эксперименте [8]. Более того, инфузия негематопоэтических стволовых клеток костного мозга может привести к регрессу фиброза у мышей [9]. Существуют клинические исследования, продемонстрировавшие безопасность и положительное влияние МСК на течение хронических заболеваний печени различной этиологии: отсутствие проонкогенного потенциала, улучшение биохимических показателей, снижение воспаления в паренхиме печени, снижение процессов коллагенообразования [10, 11]. В контролируемом клиническом исследовании с участием 20 пациентов с декомпенсированным циррозом печени после трансплантации МСК значительно улучшились показатели MELD (Model For End-Stage Liver Disease) ($p=0,0001$), МНО ($p=0,012$), билирубина ($p < 0,0001$) и общего альбумина ($p < 0,0001$) [12]. В то же время существуют исследования, в результате которых не удалось продемонстрировать влияния МСК на снижение фиброза печени [13].

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность интрапаренхимальной трансплантации аутологичных МСК из костного мозга для лечения пациентов с циррозом печени, вызванным вирусом гепатита С (ВГС-ЦП).

Характеристика пациентов с ВГС-ЦП

Проведено пилотное открытое нерандомизированное проспективное исследование. Набор пациентов проводился на базе ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», Минск, Беларусь с 23.02.2009г. (дата включения первого пациента) по 29.12.2009г. (дата включения последнего пациента).

В исследование включались пациенты, которые подписали представленное им информированное согласие, женского и мужского пола, в возрасте старше 18 и до 53 лет с ВГС-ЦП классом тяжести А и В по Чайлд-Пью [14-16], в крови у которых были выявлены анти-ВГС (суммарные антитела к ВГС) и РНК ВГС. Пациенты ранее имели терапевтическую неудачу при лечении стандартным интерфероном, и от момента завершения лечения у них прошло не менее 1 года.

Критериями невключения служили сопутствующая ВИЧ-инфекция, вирусный гепатит В, гепатоцеллюлярная карцинома, опухоли других локализаций, тяжелая сопутствующая патология, беременность и кормление грудью. В исследование не включались пациенты в возрасте младше 18 лет, пациенты после трансплантации печени и почек.

Процедуры исследования

Включение в исследование было последовательным.

Проводилась первичная госпитализация для комплексного обследования и забора МСК из костного мозга. Собирались демографические, клинические, лабораторные, биологические данные.

Диагностические тесты и инструментальные методы включали проведение биохимического анализа крови с определением уровней общего билирубина, аспаратаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), холестерина, общего белка, альбумина, креатинина, мочевины, альфа-фетопротеина (АФП); исследование общего анализа крови и мочи; УЗИ органов брюшной полости. Данные пациентов вносились в электронную базу. Вышеперечисленные лабораторные и инструментальные исследования были использованы для динамического наблюдения за статусом пациентов в посттрансплантационном периоде и оценки эффективности.

Дополнительно в шкалу оценки эффективности введено морфологическое исследование биоптата печени. Биоптаты оценивались методом световой микроскопии. Кроме того, использовались методы иммуногистохимической оценки изменений в печени,

позволяющие оценить активацию миофибробластов по экспрессии альфа-гладкомышечного актина (α -SMA); феномен капилляризации синусоидов по экспрессии CD34+. Для проведения иммуногистохимического исследования биоптаты печени фиксировали в 10% нейтральном растворе формалина и заливали в парафин по стандартной методике. В последующем использовали коммерческие антитела к антигенам CD34, α -SMA («Dako», США). Для морфометрического исследования микропрепараты фотографировали в 5–6 полях зрения (объектив 40), а также 10 полях зрения (объектив 100) с разрешением 1798 на 1438 пикселей при помощи микроскопа Leica с цифровой камерой Leica (Leica Microsystems, Германия). Площадь исследуемых полей зрения составила $298,47 \times 238,71 = 71\,247,77 \mu\text{m}^2$ (увеличение $\times 40$) и $113,53 \times 98,29 = 11\,158,86 \mu\text{m}^2$ (увеличение $\times 100$) соответственно. Распространенность фиброзных изменений (CD34, α -SMA) оценивалась полуколичественным способом: 1 балл — слабо выраженная (иммунореактивность клеток в единичных синусоидах долек); 2 балла — умеренно выраженная (иммунореактивность клеток приблизительно до половины синусоидов долек); 3 балла — выраженная (иммунореактивность клеток большинства синусоидов долек).

Диагноз цирроза устанавливали на основании результатов комплексного клинико-лабораторного обследования пациентов и результатов биопсии печени [17]. Для уточнения этиологии ЦП использовались данные эпидемиологического анамнеза (указание на перенесенный острый вирусный гепатит, перенесенные гемотрансфузии, оперативные вмешательства, лечение у стоматолога и др.), анамнеза заболевания, результатов исследования крови на маркеры вирусных гепатитов (HBsAg, anti-HCV, HCV RNA).

Подготовка трансплантата МСК

Костный мозг забирали в объеме 40–60 мл посредством пункции (под анестезией) за 35–45 дней до планируемой инфузии МСК. Обязательным требованием являлось исследование МСК из каждого пассажа на стерильность по всему спектру возможной бактериальной и вирусной контаминации.

Для получения аутоотрансплантата МСК из костного мозга пациентов с ВГС-ЦП применяли технологию Исайкина Я.И. и др. [18] после модификации, заключающейся в трехкратном отмывании клеток через 48 часов после удаления неадгезированной фракции с целью минимизации возможной контаминации вирусной инфекцией с клетками крови. Выполняли несколько пассажей, при которых МСК наращивали *in vitro* в среде IMDM (Iscove's Modified Dulbecco's Medium) с 10% эмбриональной телячьей сывороткой (ЭТС) (Sigma, США), 2 мМ L-глутамин и 10^{-4} М 2-меркаптоэтанол до нужного объема в зависимости от массы тела пациента. Клетки, снятые с поверхности культуральных флаконов последнего пассажа, дважды отмывали в физиологическом растворе, переносили в шприц объемом

10 мл для дальнейшей инфузии пациенту. Принадлежность полученных данным методом клеток к МСК подтверждали наличием поверхностных маркеров CD105, CD90, CD44, CD140.

Имунофенотипический анализ МСК. Окраску клеток моноклональными антителами (МКА) CD105, CD90, CD44, CD34, CD14 меченными фикоэритрином и CD45, меченными ФИТЦ (Beckman Coulter Inc., США), проводили по стандартной методике. Неспецифическое связывание МКА оценивали с помощью изотипического контроля. К образцу (100–200 тыс. клеток) добавляли 20 мкл специфических МКА и изотипического контроля и инкубировали в темноте при комнатной температуре в течение 25–30 мин. После инкубации с антителами клетки дважды отмывали в фосфатном буфере путем центрифугирования в течение 5 мин при 300 g. Анализ проводили на проточном цитофлуориметре FACSCan Becton Dickinson (БиоЛайн, Финляндия) в программе CellQuestPro. Для каждого образца анализировали не менее 10 тыс. клеток. Дополнительно к исследованию связывания МКА регистрировали параметры прямого и бокового светорассеяния клеток.

Оценка жизнеспособности МСК. Для анализа жизнеспособности клетки окрашивали 0,4% раствором трипанового синего. При помощи светового микроскопа визуально подсчитывали в камере Горяева окрашенные (мертвые) и неокрашенные (живые) клетки в количестве не менее 100. Рассчитывали коэффициент жизнеспособности клеток (в процентах от общего числа подсчитанных клеток).

Введение МСК

МСК трансплантировали внутривенно: под контролем лапароскопа либо УЗИ путем последовательных пункций печени чрескожно в зону предварительно проведенной пункционной биопсии печени на площади до 5–7 см. Вводили 5 мл взвеси МСК из расчета $1 \times 10^6/\text{кг}$ массы тела — по 1 мл в 5 точек на глубину 2–2,5 см.

Дизайн исследования

Во время первой госпитализации пациентов проводилось комплексное лабораторное и инструментальное обследование, выполнялась пункционная биопсия печени (ПБП), производился забор костного мозга.

При каждом посещении пациентов проводились медицинские осмотры, регистрировалась информация о наличии/отсутствии таких симптомов как повышение температуры, общей слабости, тошноты, рвоты, болей в животе.

Через 1 мес. при повторной госпитализации пациентов выполнялась интрапаренхимальная трансплантация МСК.

Лабораторные тесты (исследование АЛТ, АСТ, билирубина, ГГТП, мочевины, креатинина, ЩФ, холестерина, общего белка, альбумина), определение MELD [19] и вирусная нагрузка выполнялись через 12 и 24 недели

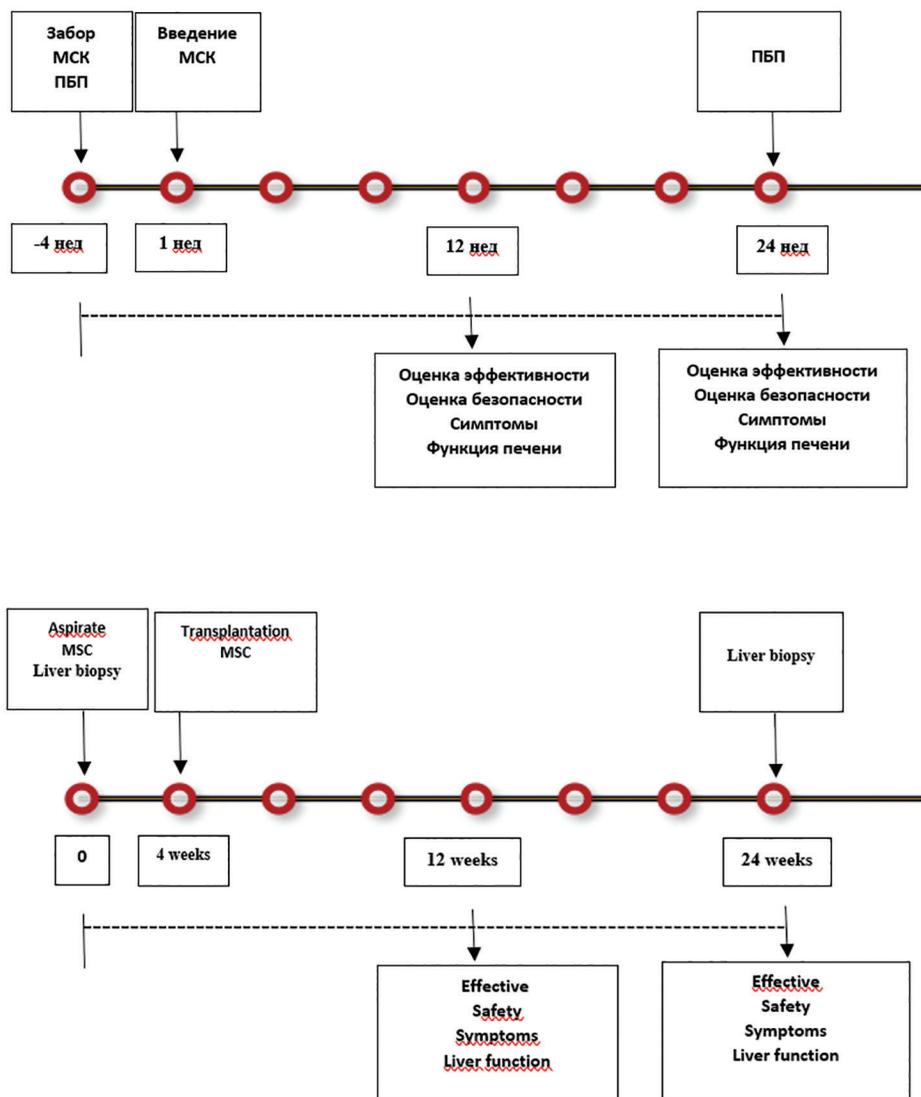


Рисунок 1. Схема (контрольные точки) наблюдения пациентов

Figure 1. Scheme (control points) of patient observation

после трансплантации. Если у пациента выполнялся один и тот же биохимический показатель несколько раз в одной и той же контрольной точке, для анализа выбирали среднее значение. Через 24 недели дополнительно выполнялась ПБП (рис.1). В течение всего периода наблюдения медикаментозного лечения пациентам не проводилось.

Первичная конечная точка эффективности: доля пациентов, достигших снижения баллов по показателям MELD и Чайлд-Пью и лабораторных показателей через 6 мес. после трансплантации МСК.

Вторичная конечная точка эффективности: доля пациентов, достигших регрессии цирроза через 6 мес. после трансплантации МСК.

Оценка безопасности

Безопасность трансплантации МСК оценивали у всех пациентов. Оценка включала регистрацию нежелательных явлений (НЯ) с момента трансплантации МСК и до 6 мес. после трансплантации или окончания

участия в исследовании, изменение показателей жизненно важных функций, результаты клинических лабораторных анализов.

Соблюдение этических норм

Исследование было одобрено комиссией по этике научных исследований у человека и проведено в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации, а также с принципами Надлежащей клинической практики Международного совета по гармонизации. Перед включением в исследование пациенту предоставляли информацию о целях и методах исследования, а также возможных рисках, связанных с участием в исследовании. У каждого пациента получали письменное информированное согласие на участие. Обработка данных, собранных в ходе исследования, осуществлялась в соответствии с принципами конфиденциальности информации о пациентах.

Рисунок 2. Схема распределения пациентов, включенных в исследование

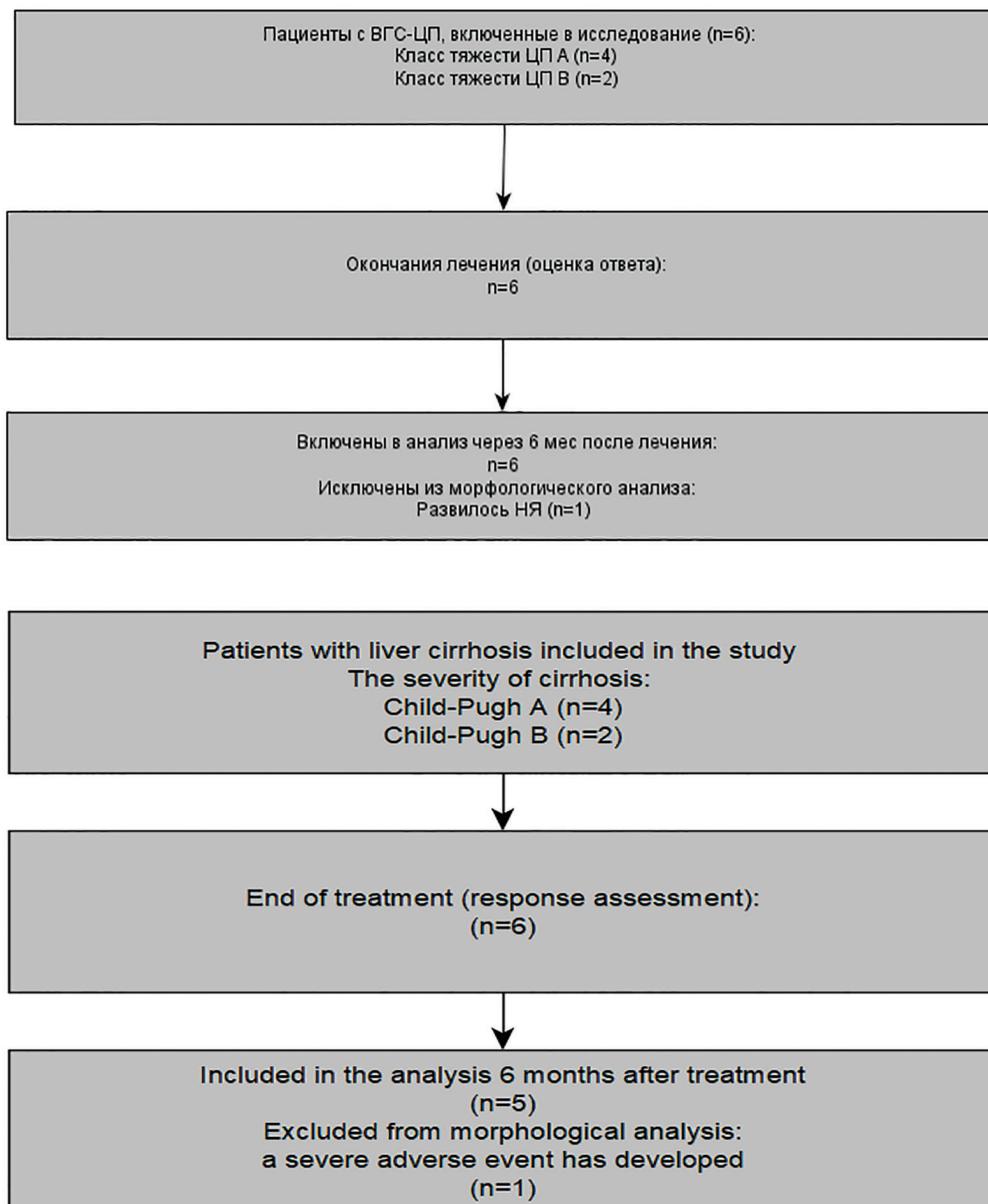


Figure 2. Scheme of distribution of patients included in the study

Статистический анализ

Описательные статистики количественных параметров представлены медианой и размахом в виде Me (min; max) с учетом малого размера выборки. Сравнения исходных параметров и посттрансплантационных (через 3 и 6 месяцев) проводились по критерию Вилкоксона для парных измерений без учета поправки на множественные сравнения.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Расчёты проводились в статистическом пакете R (The R Project for Statistical Computing, R version 3.6.3., Austria) [20].

Результаты исследования

В анализ включены 6 пациентов с ВГС-ЦП (рис. 2), полностью выполнившие протокол исследования.

Средний возраст пациентов в исследуемой популяции составлял 44 ± 6 лет (от 37 до 53 лет); женщин — 3,

мужчин — 3. У всех пациентов этиологическим фактором был вирус гепатита С (ВГС).

У 4 пациентов тяжесть ЦП по классификации Чайлд-Пью соответствовала классу А, у 2 пациентов — классу В. Данные представлены в таблице 1.

При включении в исследование все пациенты имели проявления астеновегетативного (общая слабость, быстрая утомляемость) и диспепсического синдромов (периодические боли или чувство тяжести в правом подреберье, тошнота, отсутствие аппетита), а также клинические признаки портальной гипертензии: спленомегалия ($n=6$), варикозное расширение вен пищевода ($n=6$). Кроме того, у 2 пациентов в анамнезе имелось указание на однократный эпизод асцита, который был сразу купирован, и на момент включения в исследования отсутствовал. У 3 пациентов наблюдалась желтушность кожных покровов и склер. У 1 пациентки были признаки криоглобулинемического васкулита. У всех пациентов отсутствовали клинические признаки печеночной энцефалопатии. Данные представлены в таблице 2.

Результаты наблюдения

Все пациенты сохраняли комплаентность на протяжении всего периода после введения МСК, и через 6 мес. госпитализировались для оценки результатов лечения.

Все сообщали о субъективном улучшении самочувствия к 6 мес. после введения МСК: уменьшении, а затем исчезновении клинических признаков астеновегетативного и диспепсического синдромов. Ни у кого из них не усилились признаки портальной гипертензии.

В динамике наблюдения у пациентов было отмечено улучшение функции печени. Через 6 мес. после трансплантации наблюдалось статистически значимое снижение баллов по шкале MELD с 11,5 (9;17) до 8 (6; 10) ($p=0,035$). Однако значительного снижения баллов при оценке по шкале Чайлд-Пью не отмечено. Данные представлены на рисунке 3 и таблице 3.

Таблица 1. Демографическая характеристика пациентов с ВГС-ЦП, включенных в исследование
Table 1. Demographic characteristics of HCV-LC patients included in the study

Пациенты The patients	Возраст Age	Пол Gender	Этиология Etiology	Класс тяжести по Чайлд-Пью Child-Pugh severity class
П1/Р1	51	Женский Female	ВГС HCV	A
П2/Р2	39	Женский Female	ВГС HCV	A
П3/Р3	37	Мужской Male	ВГС HCV	A
П4/Р4	41	Женский Female	ВГС HCV	A
П5/Р5	46	Мужской Male	ВГС HCV	B
П6/Р6	53	Мужской Male	ВГС HCV	B

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с ВГС-ЦП, включенных в исследование
Table 2. Clinical characteristics of HCV-LC patients included in the study

Клинические данные Clinical data	П1 P1	П2 P2	П3 P3	П4 P4	П5 P5	П6 P6
Диспепсический синдром Dyspeptic syndrome	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Да Yes
Астеновегетативный синдром Asthenovegetative syndrome	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Да Yes
Желтуха Jaundice	Нет No	Нет No	Да Yes	Нет No	Да Yes	Да Yes
Асцит (анамнестически) Ascites (previously)	Нет No	Нет No	Нет No	Нет No	Да Yes	Да Yes
Варикозное расширение вен пищевода Varicose veins of the esophagus	1 ст. 1st degree	2 ст. 2nd degree				
Энцефалопатия (клинические проявления) Encephalopathy (clinical manifestations)	Нет No	Нет No	Нет No	Нет No	Нет No	Нет No
Спленомегалия Splenomegaly	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Да Yes
Васкулит Vasculitis	Нет No	Нет No	Нет No	Да Yes	Нет No	Нет No

К 6 мес. после трансплантации отмечено снижение уровня билирубина с 36,4 мкмоль/л до 27 мкмоль/л ($p=0,03$) (рис. 4 и таблица 4).

В динамике наблюдения к 6 мес. после трансплантации у пациентов наблюдался тренд к снижению уровня АлАТ с 110,5 ед/л до 82,7 ($p=0,062$). К 3 и 6 мес. отмечено повышение уровня тромбоцитов: с $83 \times 10^9/\text{л}$ до $124,6 \times 10^9/\text{л}$ к 3 мес ($p=0,031$) и $119,5 \times 10^9/\text{л}$ ($p=0,031$) (табл. 4). Изменений выраженности портальной гипертензии (размеров селезенки и степени ВРВП) в динамике наблюдения не отмечено.

Влияния МСК на уровень вирусной нагрузки через 6 мес. после трансплантации отмечено не было ($p=0,219$) (таблица 5).

По данным морфологического исследования, проведенного методом световой микроскопии, у всех пациентов продолжали сохраняться признаки ЦП.

Через 6 мес. после трансплантации по данным иммуногистохимического анализа статистически значимых изменений показателей трансдифференцировки ЗКИ (по α -SMA, баллы) ($p > 0,99$) и капилляризации синусоидов (по CD34, баллы) ($p=0,586$) (табл. 6) отмечено не было.

По данным морфологического исследования, проведенного методом световой микроскопии, у всех пациентов продолжали сохраняться признаки ЦП с воспалительной инфильтрацией паренхимы печени.

Оценка безопасности

Ни у кого из пациентов после проведения трансплантации не было отмечено повышения температуры тела, увеличения уровня АФП и других лабораторных показателей, изменений со стороны жизненно важных функций, а также развития тяжелых осложнений портальной гипертензии (энцефалопатии, гепаторенально-го синдрома, желудочно-кишечного кровотечения).

У одного пациента при госпитализации через 6 мес. после трансплантации МСК был диагностирован тромбоз глубоких вен правой голени, который, возможно, был связан с нарушением венозного оттока или наследственной предрасположенностью. В связи с развившимся НЯ повторная ПБП не проводилась, и пациент был исключен из анализа по морфологическому критерию.

Таким образом, в результате проведенной трансплантации аутологичных МСК из костного мозга (КМ) пациентам с ВГС-ЦП классов тяжести А и В по Чайлд-Пью в паренхиму печени в количестве 10^6 /кг массы тела были выявлены следующие эффекты.

Наблюдалось статистически значимое снижение уровня билирубина (с 36,4 мкмоль/л до 27 мкмоль/л, $p=0,03$) и баллов по показателю MELD (с 11,5 до 8, $p=0,035$) к 6 мес., а также повышение количества тромбоцитов к 3 мес. (с 83×10^9 /л до $124,6 \times 10^9$ /л, $p=0,031$) и 6 мес. (до $119,5 \times 10^9$ /л, $p=0,031$) после трансплантации.

В то же время к 6 мес. после трансплантации МСК отсутствовало статистически значимое снижение репликативной активности вируса (РНК ВГС в крови) ($p=0,219$), уровней АлАТ ($p=0,062$) и АсАТ ($p=0,844$), баллов по шкале Чайлд-Пью ($p=0,181$), показателей капилляризации синусоидов (по экспрессии CD34+, $p=0,586$) и трансдифференцировки ЗКИ в миофибробласты (по экспрессии α -SMA, $p > 0,99$) по данным иммуногистохимического исследования, сохранились морфологические признаки воспалительной клеточной инфильтрации и цирроза печени по данным световой микроскопии.

Использованная методика трансплантации МСК не вызвала признаков декомпенсации цирроза у пациентов с классами тяжести А и В по Чайлд-Пью: отсутствовали ухудшения лабораторных показателей и клинические признаки развития тяжелых осложнений портальной гипертензии (энцефалопатии, гепаторенального синдрома, желудочно-кишечного кровотечения).

Таблица 3. Динамика тяжести ВГС-ЦП по шкале Чайлд-Пью и MELD через 6 мес. после трансплантации МСК у пациентов, включенных в исследование

Table 3. Dynamics of HCV-LC severity according to Child-Pugh scale and MELD 6 months after MSC transplantation in patients included in the study

Показатель Index	До начала трансплантации (баллы) Before the start of transplantation (points) Me (min; max)	Через 6 мес. после трансплантации (баллы) After 6 months after transplantation (points) Me (min; max)	p
Шкала Чайлд-Пью Child-Pugh scale	6 (5; 10)	5,5 (5; 8)	0,181
MELD scale	11,5 (9;17)	8 (6; 10)	0,035

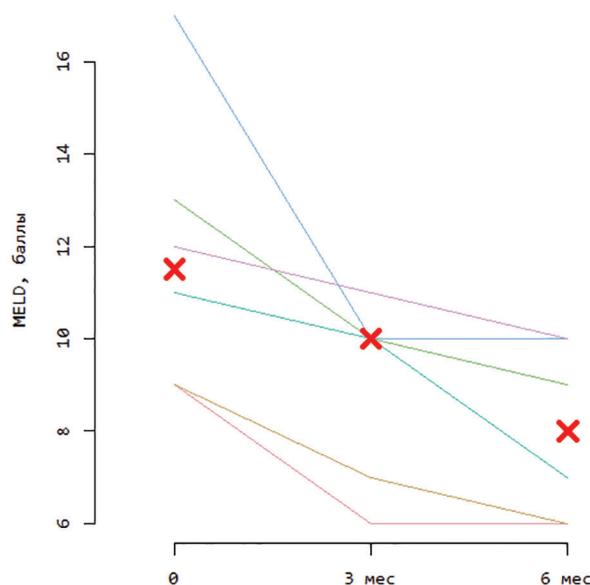


Рисунок 3. Динамика MELD (баллы) у пациентов с ВГС-ЦП через 3 мес. и 6 мес. после трансплантации МСК

Figure 3. Dynamics of MELD (points) in HCV-LC patients after 3 months and 6 months after MSC transplantation

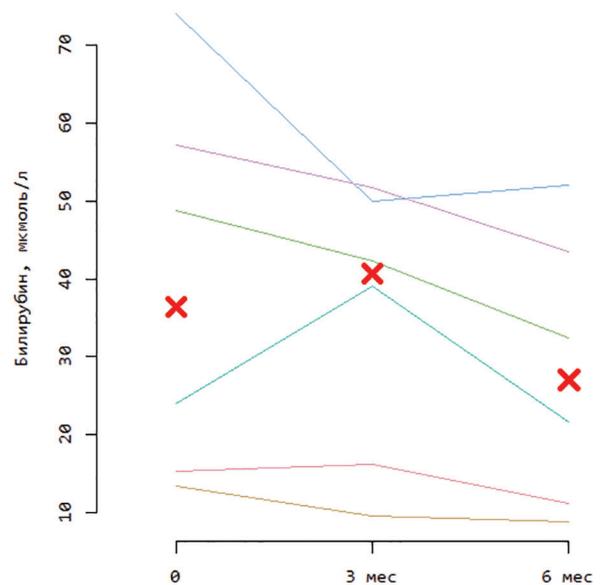


Рисунок 4. Динамика уровней билирубина у пациентов с ВГС-ЦП через 3 мес. и 6 мес. после трансплантации МСК

Figure 4. Dynamics of bilirubin levels in patients with HCV-CP after 3 months and 6 months after MSC transplantation

Обсуждение

Отсутствие лекарственных средств, которые способны были бы кардинально повлиять на формирование фиброзной ткани, а также значительно улучшить функциональное состояние паренхиматозного печеночного компартмента, приводят к поиску альтернативных способов лечения пациентов с ЦП, особенно в предтрансплантационном периоде. В связи с этим важным направлением лечения терминальной стадии заболеваний печени становится применение стволовых клеток [10].

В исследованиях было показано, что инфузия человеческих МСК может уменьшить фиброз печени у крыс и человека [8, 10]. Кроме того, сообщалось, что трансплантация МСК способствует значительному улучшению функции печени: авторы показали увеличение у пациентов уровней альбумина и холестерина, снижение баллов по шкале MELD и повышение выживаемости пациентов [10, 11, 21]. Наше исследование также продемонстрировало улучшение функции печени: уменьшение уровня билирубина и баллов по шкале MELD.

Таблица 4. Динамика лабораторных показателей у пациентов с ВГС-ЦП через 3 мес. и 6 мес. после трансплантации МСК

Table 4. Dynamics of laboratory parameters in patients with HCV-CP after 3 months. and 6 months. after MSC transplantation

Показатель Index	До начала трансплантации Before the start of transplantation Me (min; max)	Через 3 мес. после трансплантации After 3 months after transplantation Me (min; max)	Через 6 мес. после трансплантации After 6 months after transplantation Me (min; max)	P ₀₋₃	P ₀₋₆
Билирубин общий, мкмоль/л Total bilirubin, μmol/l	36,4 (13,5; 74)	40,6 (9,6; 51,7)	27 (8,9; 52)	0,437	0,03
АлАТ, ед./л ALAT, units/l	110,5 (79; 212)	80,3 (54,8; 159,8)	82,7 (41; 173)	0,562	0,062
АсАТ, ед./л ASAT, units/l	104,5 (52,9; 232)	100,8 (20; 140,3)	96 (55; 275)	0,312	0,844
ЩФ, МЕ/л ALP, IU/l	217,5 (80,1; 590)	206 (96,7; 260)	228 (101; 312)	0,437	0,844
ГГТП, МЕ/л GGTP, IU/l	84,8 (27,4; 317)	103,5 (14,0; 541,6)	77,6 (12,8; 342,6)	0,437	>0,99
Холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/l	3,9 (3,03; 6,6)	4,2 (3,2; 5,7)	3,6 (2,75; 5,08)	>0,99	0,177
Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/l	3,9 (2,09; 5,3)	3,1 (2,4; 5,0)	3,6 (2,8; 5,7)	0,094	0,844
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, μmol/L	55,5 (52; 70)	66,5 (57,7; 94)	60,5 (54; 69)	0,094	0,292
Альбумин, г/л Albumin, g/l	39,05 (33,98; 44,3)	39 (32; 48,44)	40,3 (31,4; 45)	0,752	0,787
Общий белок, г/л Total protein, g/l	76,15 (71,1; 85)	72,5 (68; 82,5)	79,8 (75; 86,1)	0,031	0,562
АФП, МЕ/мл AFP, IU / ml	3,17 (2,07; 6,2)	----	4,5 (2,2; 12,18)	N/A	0,562
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л Platelets, ×10 ⁹ /l	83 (38; 140)	124,6 (85,8; 213)	119,5 (54,5; 205)	0,031	0,031
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л Leukocytes, ×10 ⁹ /l	4,5 (3,3; 6,4)	4,6 (2,8; 9,6)	4,7 (1,8; 8,2)	>0,99	0,916

Примечание: АлАТ — аланинаминотрансфераза, АсАТ — аспаратаминотрансфераза, ЩФ — щелочная фосфатаза, ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза, АФП — альфафетопротеин

Note: ALAT — alanine aminotransferase, ASAT — aspartate aminotransferase, ALP — alkaline phosphatase, GGTP — gamma glutamyl transpeptidase, AFP — alpha-fetoprotein

Таблица 5. Динамика вирусной нагрузки у пациентов с ВГС-ЦП через 6 мес. после трансплантации МСК.

Table 5. Dynamics of viral load in patients with HCV-LC after 6 months after MSC transplantation

Показатель Index	До начала трансплантации Before the start of the transplant Me (min; max)	Через 6 мес. после трансплантации After 6 months. after transplant Me (min; max)	p
Вирусная нагрузка (МЕ/мл) Viral load (IU/ml)	286000 (42000; 630000)	155650 (4030; 637000)	0,219

В литературных источниках широко обсуждается вопрос о возможных механизмах действия МСК, приводящих к улучшению функционального резерва печени. Одним из таких механизмов является возможность МСК дифференцироваться в гепатоциты *in vitro* и *in vivo* [2-7]. Весьма вероятно, что МСК, трансплантированные в печень, могут таким образом реализовывать свой потенциал. В то же время, в исследованиях на животных продемонстрировано, что способностью дифференцироваться в гепатоциты обладает только небольшая часть донорских МСК (1–3%) [6, 7]. Это

позволяет предполагать, что улучшение функции печени происходит еще и за счет иных, дополнительных, механизмов действия донорских клеток. Другое возможное объяснение описанного эффекта заключается в том, что МСК по данным литературы в значительной степени способны усиливать функциональное состояние резидентных гепатоцитов. Они могут секретировать широкий спектр биоактивных молекул (факторы роста и цитокины) и тем самым усиливать пролиферацию гепатоцитов и реваскуляризацию печени. МСК способны предотвращать апоптоз гепатоцитов,

Таблица 6. Динамика показателей α -SMA и CD34 у пациентов с ВГС-ЦП через 3 мес. и 6 мес. после трансплантации МСК
Table 6. Dynamics of α -SMA and CD34 in patients with HCV-LC after 3 months and 6 months after MSC transplantation

Показатель Index	До начала трансплантации Before the start of the transplant Me (min; max)	Через 6 мес. после трансплантации After 6 months. after transplant Me (min; max)	P ₀₋₆
α -SMA, баллы	2,5 (2; 3)	3 (1,5; 3)	>0,99
CD34, баллы	2 (1; 3)	2 (1; 2)	0,586

Рисунок 5-9. Динамика морфологических данных по результатам световой микроскопии у пациентов с ВГС-ЦП через 6 мес. после трансплантации МСК

Figure 5-9. Dynamics of morphological data according to the results of light microscopy in patients with HCV-LC after 6 months MSC transplantation

Пациенты Patients	До начала трансплантации Before the start of the transplant	Через 6 мес. после трансплантации After 6 months. after transplant
----------------------	--	---

П1
P1

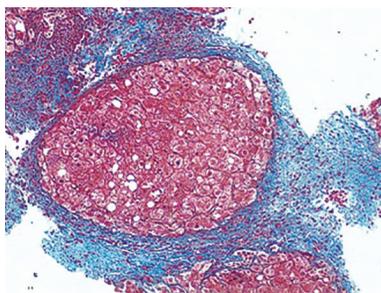


Рисунок 5a. Микронодулярный цирроз. Окраска по Массону, $\times 63$
Figure 5a. Micronodular cirrhosis. Masson's staining, $\times 63$

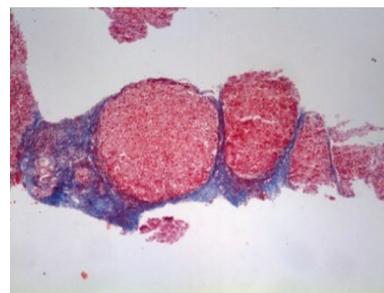


Рисунок 5b. Микронодулярный цирроз. Окраска по Массону, $\times 63$
Figure 5b. Micronodular cirrhosis. Masson's staining, $\times 63$

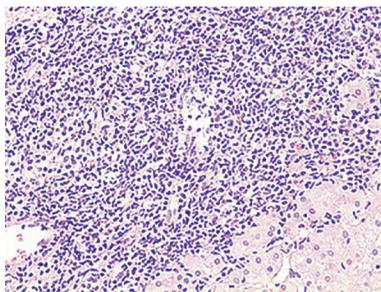


Рисунок 5c. Выраженная инфильтрация в фиброзных септах и перипортально. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 126$
Figure 5c. Severe infiltration in fibrous septa and periportal. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 126$.

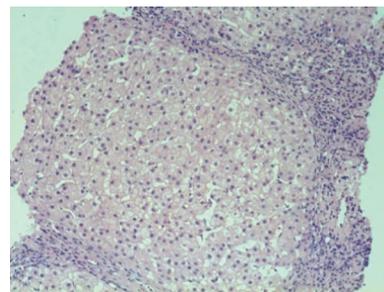


Рисунок 5d. Слабо выраженная инфильтрация в фиброзных септах и перипортально. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 126$
Figure 5d. Weakly expressed infiltration in fibrous septa and periportal. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 126$.

Пациенты Patients	До начала трансплантации Before the start of the transplant	Через 6 мес. после трансплантации After 6 months. after transplant
----------------------	--	---

П2
P2

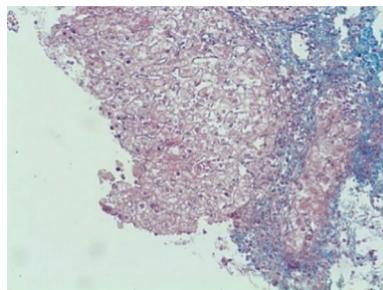


Рисунок 8а. Микронодулярный цирроз. Окраска по Массону.×63
Figure 8a. Micronodular cirrhosis. Masson's staining. ×63

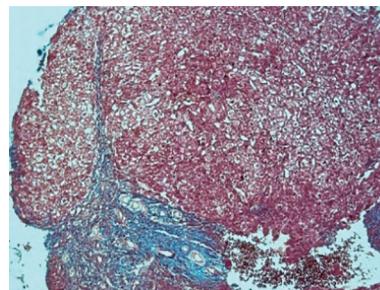


Рисунок 8б. Микронодулярный цирроз. Окраска по Массону, ×63
Figure 8b. Micronodular cirrhosis. Masson's staining, ×63

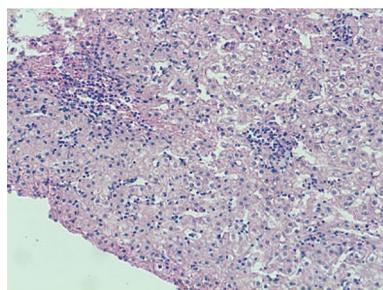


Рисунок 8с. Лимфоплазмоцитарная инфильтрация, ×63
Figure 8c. Lymphoplasmacytic infiltration, ×63

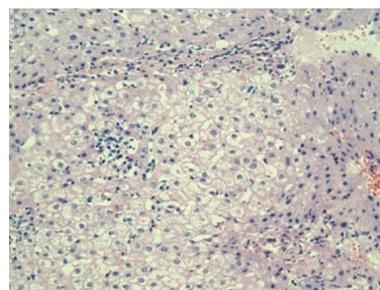


Рисунок 8д. Внутридольковая воспалительная лимфомакрофагальная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином, ×126
Figure 8d. Intralobular inflammatory lymphoma-macrophage infiltration. Staining with hematoxylin and eosin, ×126

П3
P3

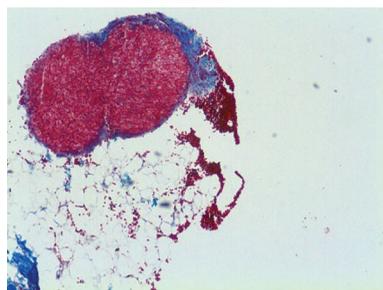


Рисунок 7а. Микронодулярный цирроз. Окраска по Массону, ×63
Figure 7a. Micronodular cirrhosis. Masson's staining, ×63

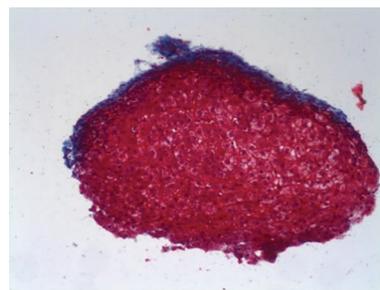


Рисунок 7б. Микронодулярный цирроз. Окраска по Массону, ×63
Figure 7b. Micronodular cirrhosis. Masson's staining, ×63

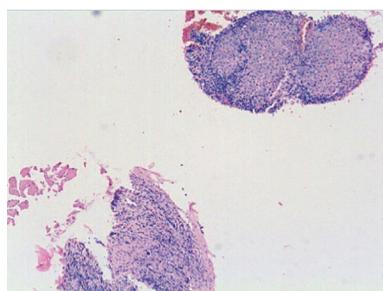


Рисунок 7с. Лимфоцитарная инфильтрация, во многих участках проникающих вглубь дольки, ×63
Figure 7c. Lymphocytic infiltration, in many areas penetrating deep into the lobule, ×63

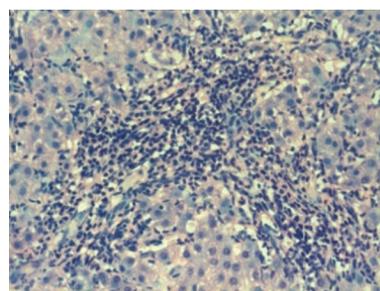
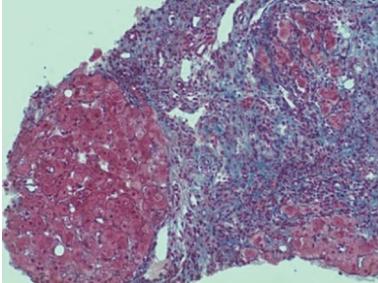
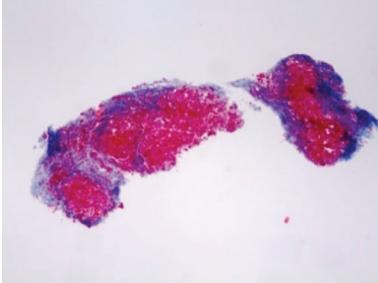
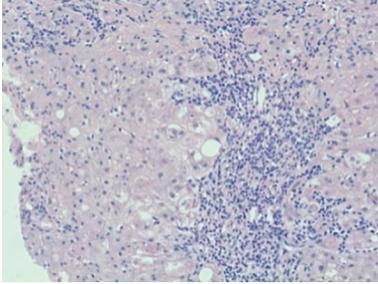
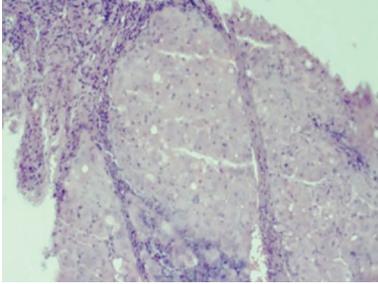
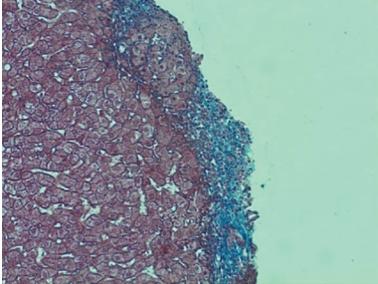
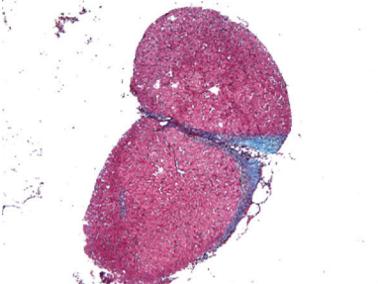
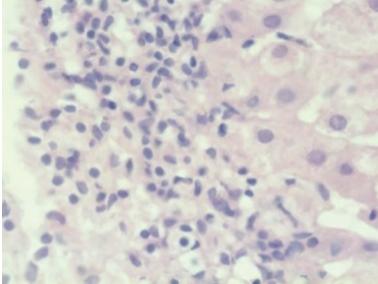


Рисунок 7д. Выраженная воспалительная лимфо-макрофагальная инфильтрация в фиброзных септах и перипортально. Окраска гематоксилином и эозином, ×126.
Figure 7d. Severe inflammatory lymphoma-macrophage infiltration in fibrous septa and periportal. Staining with hematoxylin and eosin, ×126.

Пациенты Patients	До начала трансплантации Before the start of the transplant	Через 6 мес. после трансплантации After 6 months. after transplant
П4 P4	 <p data-bbox="238 506 793 620">Рисунок 8а. Микронодулярный цирроз. Окраска по Массону, ×126 Figure 8a. Micronodular cirrhosis. Masson's staining, ×126</p>	 <p data-bbox="822 506 1377 620">Рисунок 8б. Микронодулярный цирроз. Окраска по Массону, ×126 Figure 8b. Micronodular cirrhosis. Masson's staining, ×126</p>
	 <p data-bbox="238 936 757 1131">Рисунок 8с. Лимфоцитарная инфильтрация, на отдельных участках проникающих вглубь дольки. Окраска гематоксилином и эозином, ×126 Figure 8c. Lymphocytic infiltration, in some areas penetrating deep into the lobule. Staining with hematoxylin and eosin, ×126</p>	 <p data-bbox="822 936 1371 1131">Рисунок 8д. Ложная долька. Лимфоцитарная инфильтрация, на отдельных участках проникающих вглубь дольки. Окраска гематоксилином и эозином, ×63 Figure 8d. False lobule. Lymphocytic infiltration, in some areas penetrating deep into the lobule. Staining with hematoxylin and eosin, ×63</p>
П6 P6	 <p data-bbox="238 1445 778 1559">Рисунок 9а. Макронодулярный цирроз. Окраска по Массону, ×63 Figure 9a. Macronodular cirrhosis. Masson's staining, ×63</p>	 <p data-bbox="822 1445 1307 1613">Рисунок 9б. Макронодулярный цирроз с воспалительной лимфо-макрофагальной инфильтрацией. Окраска по Массону, ×63 Figure 9b. Macronodular cirrhosis with inflammatory lympho-macrophage infiltration. Masson's stain, ×63</p>
	 <p data-bbox="238 1926 784 2039">Рисунок 9с. Инфильтрат, проникающий вглубь дольки. Окраска гематоксилином и эозином, ×65 Figure 9c. Infiltrate that penetrates deep into the lobule. Staining with hematoxylin and eosin, ×65</p>	

существуют указания на их иммуносупрессивные свойства [7, 10]. Весьма вероятно, что в условиях значительного повреждения печени, которое наблюдается при циррозе, МСК обладают потенциалом воздействовать сразу на несколько патогенетических звеньев. Уточнения этих множественных эффектов должно быть доказано проведением дополнительных исследований.

В нашем исследовании для более тщательного контроля эффектов МСК был избран комплексный морфологический подход. Несмотря на то, что мы не нашли признаков, которые позволили бы утверждать, что МСК способны кардинально устранить активность патологического процесса (что является вполне логичным с учетом сохраняющейся репликативной активности вируса), выявленная нами закономерность позволяет сформулировать важный алгоритм действия для клинической практики — сначала устранить этиологический фактор, постоянно стимулирующий в печени активный воспалительный процесс, и одновременно или последовательно прибегнуть к патогенетической терапии МСК с целью улучшения функционального резерва структурно сохранившегося компартмента печени.

Мы показали, что интрапаренхимальная трансплантация МСК не смогла полностью устранить морфологические признаки цирроза печени. В то же время полагаем, что процессы фиброгенеза и фибролиза, постоянно происходящие в ткани печени при циррозе, очень глубоки и динамичны, и не могут быть в полной мере объективизированы применяемой традиционно морфологической шкалой METAVIR. Для более детального анализа необходимы другие дополнительные методы, например, метод электронной микроскопии, при помощи которого нам удалось ранее описать положительную динамику в печени на микроструктурном уровне при трансплантации МСК [22]. Существуют и другие методы, которые пока еще не доступны для применения в клинической практике, но могут использоваться при проведении экспериментальных и клинических исследований. Этот момент должен быть учтен при планировании таких исследований.

Очень важно, что наши результаты демонстрируют безопасность внутривнутрипаренхимальной трансплантации МСК из костного мозга и применимость ее в клинической практике для лечения цирроза печени. В то же время протокол трансплантации МСК требует дальнейшей доработки, и его эффективность должна быть дополнительно оценена в рандомизированных испытаниях.

Настоящее исследование также подчеркивает несколько ключевых вопросов, которые необходимо будет рассмотреть при разработке будущих клинических исследований: уточнить какой тип клеток является наилучшим для применения, уточнить минимально эффективное количество МСК для введения и усовершенствовать с учетом полученных новых данных оптимальный, с точки зрения эффективности и безопасности, способ трансплантации.

Выводы

1. Введение МСК из КМ пациентам с ВГС-ЦП класса тяжести А и В приводит к улучшению функциональных возможностей печени к 6 мес. после трансплантации, о чем свидетельствует статистически значимое снижение показателей билирубина ($p=0,03$) и MELD ($p=0,035$), и увеличению уровней тромбоцитов ($p<0,05$) к 3 и 6 мес. после трансплантации.
2. В то же время трансплантации МСК не приводит к статистически значимому снижению показателей репликативной активности ВГС ($p=0,219$), цитолитической активности процесса (по уровням АлАТ ($p=0,062$) и АсАТ ($p=0,844$)), иммуногистохимических показателей фиброгенеза (по экспрессии CD34+ ($p=0,586$) и α -SMA ($p>0,99$)), а также баллов по шкале Чайлд-Пью ($p=0,181$).
3. Используемая методика трансплантации МСК является безопасной процедурой (отсутствовали изменения со стороны лабораторных показателей и тяжелые осложнения: энцефалопатия, гепато-рентальный синдром, кровотечения) для пациентов с ВГС-ЦП классов тяжести А и В.
4. Учитывая безопасность интрапаренхимальной трансплантации МСК из КМ и выявленные эффекты после ее проведения (улучшение функциональных возможностей печени, отсутствие влияния на репликативную активность ВГС, связанное с вирусом сохранение активности печеночного процесса), можно рекомендовать проведение дальнейших исследований для усовершенствования подходов к лечению пациентов с ВГС-ЦП. Одним из них мог бы стать комплексный подход с первоочередным назначением пациентам препаратов прямого действия против ВГС и последующей трансплантацией МСК, как одного из направлений патогенетической терапии, что позволило бы элиминировать вирус, устранить активность воспалительного процесса и повысить функциональные возможности сохранившегося паренхиматозного компартмента печени.

Вклад авторов

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

Лукашик С.П. (<https://orcid.org/ORCID ID: 0000-0002-3641-3777>): концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста статьи, размещение статьи на сайте журнала

Алейникова О.В.: концепция и дизайн исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания, редактирование

Цыркунов В.М.: концепция и дизайн исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания, редактирование

Карпов И.А.: концепция и дизайн исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания, редактирование

Исайкина Я.И.: написание текста статьи, перевод резюме на английский язык

Красько О.В.: статистическая обработка данных

Author Contribution:

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

Lukashyk S.P. (<https://orcid.org/ORCID ID: 0000-0002-3641-3777>): research concept and design, data collection and processing, writing article, article editing, placing an article on the journal site

Aleinikova O.V.: research concept and design, verification of critical intellectual content, article editing

Tsyrukunov V.M.: research concept and design, verification of critical intellectual content, article editing

Karpov I.A.: research concept and design, verification of critical intellectual content, article editing.

Isaykina Y.I.: writing article, translation of the resume in English

Krasko O.V.: statistical processing of materials for the article

Список литературы / References:

- Woodbury D, Schwarz E.J., Prockop D.J. et al. Adult rat and human bone marrow stromal cells differentiate into neurons. *J Neurosci Res.* 2000; 61(4): 364-370. doi: 10.1002/1097-4547 (20000815) 61: 4 <364 : AID-JNR2> 3.0.CO; 2-C.
- Lee K-D, Kuo T. K-C, Whang-Peng J. et al. In vitro hepatic differentiation of human mesenchymal stem cells. *Hepatology.* 2004; 40(6): 1275-1284. doi: 10.1002/hep.20469.
- Sato Y., Araki H., Kato J. et al. Human mesenchymal stem cells xenografted directly to rat liver are differentiated into human hepatocytes without fusion. *Blood.* 2005; 106(2): 756-763. doi: 10.1182/blood-2005-02-0572.
- Baharvand H., Hashemi S.M., Ashtiani S.K. et al. Differentiation of human embryonic stem cells into hepatocytes in 2D and 3D culture systems in vitro. *Int J Dev Biol.* 2006; 50(7): 645-652. doi: 10.1387/ijdb.052072hb.
- Takatsugu T., Yoshikawa M., Kanda S. et al. In vitro differentiation of embryonic stem cells into hepatocyte-like cells identified by cellular uptake of indocyanine green. *Stem Cells.* 2002; 20(2): 146-154. doi: 10.1634/stemcells.20-2-146.
- Körbling M., Katz R.L., Khanna A. et al. Hepatocytes and epithelial cells of donor origin in recipients of peripheral-blood stem cells. *N Engl J Med.* 2002; 346(10): 738-746. doi: 10.1056/NEJ-Moa3461002.
- Theise N.D., Nimmakayalu M., Gardner R. et al. Liver from bone marrow in humans. *Hepatology.* 2000; 32(1): 11-16. doi: 10.1053/jhep.2000.9124.
- Zhao D-C., Lei J-X, Chen R. et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells protect against experimental liver fibrosis in rats. *World J Gastroenterol.* 2005; 11(22): 3431-3440. doi: 10.3748/wjg.v11.i22.3431.
- Sakaida I., Terai S., Yamamoto N. et al. Transplantation of bone marrow cells reduces CCl4-induced liver fibrosis in mice. *Hepatology.* 2004; 40(6): 1304-1311. DOI: 10.1002 / hep.20452.
- Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Слупская В.А. и др. Мезенхимальные стволовые клетки в лечении хронических заболеваний печени — от эксперимента к клинической практике. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012; 6: 13–18. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Slupskaja V.A. et al. Mezenhimal'nye stvolovye kletki v lechenii hronicheskikh zabozevanij pecheni — ot jeksperimenta k klinicheskoi praktike. Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija. 2012; 6: 13–18. [In Russian]
- Esmailzadeh A., Ommati H., Kooshyar M.M. et al. Autologous Bone Marrow Stem Cell Transplantation in Liver Cirrhosis after Correcting Nutritional Anomalies, A Controlled Clinical Study. *Cell J.* 2019; 21(3): 268–272. doi: 10.22074/cellj.2019.6108.
- Woodbury D., Schwarz E.J., Prockop D.J. et al. Adult rat and human bone marrow stromal cells differentiate into neurons. *J Neurosci Res.* 2000; 61(4): 364-370. doi: 10.1002/1097-4547(20000815)61:4<364::AID-JNR2>3.0.CO;2-C.
- Kotkas I.E., Erukashvili N., Asadulayev Sh.M. et al. Autologous mesenchymal stem cells in treatment of liver cirrhosis: evaluation of effectiveness and visualization method. *Science and Innovations in Medicine.* 2020; 5(3): 197-203. doi:10.35693/2500-1388-2020-5-3-197-203.
- Pugh R.N., Murray-Lyon I.M., Dawson J.L. et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973; 60: 646. PubMed ID: 4541913
- Child CG, Turcotte JG. The Liver and Portal Hypertension. Philadelphia, WB Saunders Co. 1964. NLNM ID: 46218.
- Trey C, Burns DG, Saunders SJ. Treatment of hepatic coma by exchange blood transfusion. *NEJM.* 1966; 274: 473. PubMed ID: 5904286.
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018; 26(4): 71-102. doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-4-71-102.
- Ivashkin V.T., Maevskaja M.V., Pavlov Ch.S. i dr. Klinicheskie rekomendacii Rossijskogo obshhestva po izucheniju pecheni i Rossijskoj gastrojenterologicheskoi asociacii po lecheniju oslozhnenij cirroza pecheni. *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2016; 26(4): 71-102 [In Russian]
- Способ экспансии мезенхимальных стволовых клеток: пат. 11560 Респ. Беларусь от 10.27.2008 /Я.И. Исайкина, О.В. Алейникова: заявитель Респ. науч.-практ. центр детской онкологии и гематологии. — № а20070657; заяв. 31.05.2007; опубл. 25.02.2009// Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. 2009; 1: 93.
- Patrick S. Kamath P.S., Kim W.R. The model for end stage liver disease (MELD). *Hepatology.* 2007; 45(3): 797-805. doi: 10.1002/hep.21563.
- The R Project for Statistical Computing. R version 3.6.3. 2020. [Electronic resource] URL:<https://www.r-project.org/>. (date of the application: 09.12.2020).
- Shi M., Zhang Z., Xu R. et al. Human Mesenchymal Stem Cell Transfusion Is Safe and Improves Liver Function in Acute-on-Chronic Liver Failure Patients. *Stem cells translational medicine.* 2012; 1: 725–731. doi:10.5966/sctm.2012-0034.
- Лукашук С.П., Аленикова О.В., Цыркунов В.М., Исайкина Я.И., Кравчук Р.И. МОНИТОРИНГ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ АУТОЛОГИЧНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК, ТРАНСПЛАНТИРОВАННЫХ В ПЕЧЕНЬ ПРИ ВИРУСНОМ ЦИРРОЗЕ (клиническое наблюдение). *Архивъ внутренней медицины.* 2018; 8(2): 150-160. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-2-150-160>
- Lukashyk S.P., Aleinikova O.V., Tsyrukunov V.M., Isaykina Y.I., Kravchuk R.I. MONITORING OF MORPHOLOGICAL EFFECTS AUTOLOGICAL MESENCHYMAL STEM CELLS, TRANSPLANTED IN LIVER WITH VIRUS CYRROSIS (clinical observation). *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2018; 8(2): 150-160. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-2-150-160> [In Russian]

**И.Т. Муркамилов*^{1,2}, К.А. Айтбаев³, И.О. Кудайбергенова²,
В.В. Фомин⁴, Ж.А. Муркамилова², Ф.А. Юсупов⁵**

¹ — Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан

² — ГОУ ВПО Кыргызско-Российский Славянский университет, Бишкек, Кыргызстан

³ — Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины, Бишкек, Кыргызстан

⁴ — ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

⁵ — Ошский государственный университет, Ош, Кыргызстан

ПОРАЖЕНИЕ МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ COVID-19

**I.T. Murkamilov*^{1,2}, K.A. Aitbaev³, I.O. Kudaibergenova²,
V.V. Fomin⁴, Zh.A. Murkamilova², F.A. Yusupov⁵**

¹ — I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan

² — SEI HPE Kyrgyz Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan

³ — Scientific and research Institute of molecular biology and medicine, Bishkek, Kyrgyzstan

⁴ — I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

⁵ — Osh State University, Osh, Kyrgyzstan

Damage of the Muscle System in Covid-19

Резюме

Статья посвящена поражению мышечной системы при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Проведен анализ литературы российских и иностранных исследователей по внелегочным проявлениям COVID-19. Главной мишенью COVID-19 (Corona Virus Disease 2019) является эндотелий сосудов. Для проникновения в клетки вирус использует рецептор — ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2). Показано, что к одной мишени могут присоединиться до трех вирусов. В скелетной мускулатуре также имеется АПФ2. При COVID-19 вовлечение в патологический процесс мышечной системы является предиктором неблагоприятного прогноза. В 20 % случаев среди госпитализированных пациентов COVID-19 выявляются лабораторные признаки повреждения сердечной мышцы. К основным механизмам повреждения мышечной системы при COVID-19 относятся АПФ2-зависимый механизм, степень вирусной нагрузки, цитокиновый шторм, острая гипоксемия и лекарственная токсичность. Поражение мышечной системы при COVID-19 служит дополнительным фактором риска смерти. В представленной работе приводятся сведения о возможных патогенетических механизмах развития миопатии, а также мышечной слабости при COVID-19, протекающие с повышением содержания креатинкиназы крови.

Ключевые слова: коронавирус, инвазия, эндотелий, мышечная система, креатинкиназа, лактатдегидрогеназа, миопатия

Конфликт интересов

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

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 11.12.2020 г.

Принята к публикации 20.01.2021 г.

Для цитирования: Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Кудайбергенова И.О. и др. ПОРАЖЕНИЕ МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ COVID-19. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(2): 146-153. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-2-146-153

Abstract

The article is devoted to the lesion of the muscular system in the new coronavirus disease — 2019. The analysis of the literature of Russian and foreign researchers on the extrapulmonary manifestations of COVID-19 is carried out. The main target of COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019) is the vascular endothelium. To enter cells, the virus uses a receptor — angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). It has been shown that up to three viruses can attach to one target. Skeletal muscles also have ACE2. In COVID-19, involvement of the muscular system in the pathological process is

*Контакты: Илхом Торобекович Муркамилов, e-mail: murkamilov.i@mail.ru

*Contacts: Ilkhom T. Murkamilov, e-mail: murkamilov.i@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>

a predictor of a poor prognosis. In 20 % of hospitalized COVID 19 patients, laboratory signs of heart muscle damage are found. The main mechanisms of muscle damage in COVID 19 include ACE2-dependent, viral load, cytokine storm, acute hypoxemia, and drug toxicity. Damage to the muscular system in COVID 19 is an additional risk factor for death. The presented work provides information on the possible pathogenetic mechanisms of the development of myopathy, as well as muscle weakness in COVID-19, occurring with an increase in blood creatine kinase.

Key words: coronavirus, invasion, endothelium, muscular system, creatinase, myopathy, lactate dehydrogenase

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 11.12.2020

Accepted for publication on 20.01.2021

For citation: Murkamilov I.T., Aitbaev K.A., Kudaibergenova I.O. et al. Damage of the Muscle System in Covid-19. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(2): 146-153. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-2-146-153

АПФ2 — ангиотензинпревращающий фермент

Введение

На протяжении более одного года новая коронавирусная инфекция (COVID-19), унесла жизни более 1,95 млн человек, а число случаев заболевания COVID-19 (COronaVirus Disease 2019) в мире превысило 91 млн [1]. Это обуславливает высокую медико-социальную значимость COVID-19 во всем мире. В настоящее время внимание исследователей и клиницистов сосредоточено на внелегочных проявлениях поражения COVID-19 [2, 3]. В периодических изданиях активно обсуждаются вопросы, связанные с поражением при коронавирусной инфекции других, помимо легочной системы, органов, включая кожу и видимые слизистые, нервную систему, желудочно-кишечный тракт, эндокринную и сердечно-сосудистую системы [4, 5-7]. Объясняется это тем, что основной мишенью при COVID-19 является эндотелий сосудов. Для проникновения в клетки вирус использует рецептор для ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2). Многими исследованиями отмечено, что к одной мишени (АПФ2) может присоединиться до трех вирусов [1, 8]. К тому же, АПФ2 и TMPRSS2 (Transmembrane protease, serine 2 — мембрано-связанная сериновая протеаза) неравномерно распределены среди пациентов европейского и азиатского происхождения, что также может влиять на интенсивность заражения и тяжесть COVID-19 [8]. Как обсуждалось выше, ключевым моментом в патогенезе поражения внутренних органов при COVID-19 является взаимодействие вируса с эндотелиальными клетками сосудов, развитие гиперпроницаемости и эндотелиальной дисфункции, а также нарушение микроциркуляции. Накопленные данные свидетельствуют о том, что в скелетной мускулатуре также имеется АПФ2 [9]. При COVID-19 вовлечение в патологический процесс мышечной системы является предиктором неблагоприятного прогноза. В недавно проведенных обзорных исследованиях отмечено, что примерно у 20 % пациентов, госпитализированных с COVID-19, выявлены признаки повреждения сердечной мышцы, что может быть дополнительным фактором риска смерти [10]. По многочисленным данным, к основным механизмам повреждения

мышечной системы при COVID-19 относятся АПФ2-зависимый механизм, степень вирусной нагрузки, цитокиновый шторм, острая гипоксемия и лекарственная токсичность [10].

Анатомия и физиология мышечной системы

По современным данным, мышечная система человека включает примерно 500 (400 — 600) мышц (40 % массы тела), обеспечивающих передвижение тела в пространстве, поддержание позы, процессы дыхания, жевания, глотания, речи, участвующих в работе внутренних органов, кровообращении, терморегуляции, обмене веществ, а также играющих важную роль в восприятии человеком положения тела и его частей в пространстве [11]. По морфологическим признакам выделяют три группы мышц:

- 1) поперечно-полосатые мышцы (скелетные мышцы);
- 2) гладкие мышцы;
- 3) сердечная мышца (или миокард).

Важно помнить, что для мышечной системы свойственен интенсивный метаболизм, следовательно, в ней хорошо развито кровообращение, посредством которого в мышцы доставляются кислород, питательные и биологически активные вещества, удаляются продукты обмена веществ и углекислый газ [11]. Кровоток в мышце непрерывен, но его активность зависит от характера и интенсивности работы. При отсутствии мышечной нагрузки функционирует около трети всех капилляров, при ее увеличении число капилляров значительно возрастает. Во время физической нагрузки на 1 мм поперечного сечения мышцы открываются до 2 500 капилляров против 30-80 в состоянии покоя, что сопровождается увеличением скорости утилизации кислорода. Так, 1 г гемоглобина (Hb) может связать 1,34 мл кислорода, а кислородная емкость крови в среднем у взрослого человека составляет около 200 мл/л крови [12]. Если принимать во внимание то, что в среднем взрослый человек потребляет 250 мл кислорода в одну

минуту, то при COVID-19 этот показатель существенно снижается, и развивается системная гипоксия. Физиологическими свойствами скелетных мышц являются: возбудимость, проводимость, сократимость и эластичность. Сила мышц с возрастом увеличивается, особенно в подростковом возрасте. С 18 лет рост силы мышц замедляется, а к 25-26 годам заканчивается. После 40 лет сила мышц постепенно снижается, причём наиболее значительное снижение её отмечается после 50 лет. Интенсивность развития мышечной силы зависит также от пола. В скелетной мышце, как и в сердечной, мышечное волокно состоит из миофибрилл, которые, в свою очередь, подразделяются на единицы — саркомеры, образованные белками актином и миозином, что обуславливает поперечную исчерченность. В углублениях актиновых филаментов содержится белок тропонин. В отличие от скелетной мышцы, гладкая мышца не имеет поперечной исчерченности, миозина в ней меньше, чем актина. Кроме того, она содержит белок кальмодулин, который связывается с ионами Ca^{2+} и активирует киназу легких цепей миозина.

Важно отметить, что одним из важных различий между скелетной и сердечной мышцами является то, что для нормального сокращения сердечной мышцы необходимо поступление внеклеточного кальция. В скелетной мышце весь запас Ca^{2+} находится в саркоплазматическом ретикулуме, в то время как сердечной мышце этого недостаточно. Сначала в клетку через Т — трубочки поступает внеклеточный Ca^{2+} , а затем он запускает высвобождение еще большего количества Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума. Именно поэтому блокаторы Ca^{2+} каналов могут изменить сократимость сердечной мышцы, но не обладают столь выраженным влиянием на скелетную мускулатуру. После сокращения мышцы свободные ионы Ca^{2+} активно закачиваются обратно в саркоплазматический ретикулум и мышца расслабляется, т.е. головки миозина не образуют связи с актином [13]. Воспалительные миопатии при COVID-19 являются представительной неоднородной группой курабельных патологий мышечной системы. Традиционно, в зависимости от клинико-патологоанатомических особенностей, миопатии подразделяются на пять подтипов: дерматомиозит, полимиозит, некротизирующий аутоиммунный миозит, миозит с включениями и перекрестный миозит [14, 15]. Поражение мышечной системы при COVID-19 наблюдается преимущественно у взрослых и может возникать на любом этапе заболевания, проявляясь либо остро, достигая своего пика в течение нескольких дней или недель, либо подостро, неуклонно прогрессируя и вызывая симметричную сильную слабость и очень высокий уровень креатинкиназы.

Для выявления миозит-ассоциированного поражения легких при COVID-19 необходимо проведение компьютерной томографии, которая, в зависимости от степени поражения, выявляет нерегулярные линейные тени, кистозные просветления, фокальные очаги снижения прозрачности легочных полей по типу «матового стекла», утолщение бронхиальных стенок

и формирование «сотового легкого» [16]. Наиболее выраженные изменения определяются в базальных и субплевральных отделах. В случаях вовлечения в патологический процесс мышечной системы, как уже отмечалось, очень часто наблюдается подъем уровня креатинкиназы в крови.

Клинический случай № 1

Пациент Н., 38 лет, в конце ноября 2020 почувствовал недомогание, субфебрильное повышение температуры тела, симметричную мышечную слабость и утомляемость. На следующий день присоединился малопродуктивный кашель. Принимал жаропонижающие препараты. В связи с появлением одышки была выполнена компьютерная томография органов грудной клетки, по результатам которой диагностирована полисегментарная пневмония (рис. 1). При объективном осмотре: больной гиперстенического телосложения, рост 172 см, вес 110 кг, индекс массы тела (ИМТ) 37,2 кг/м². Общее состояние при поступлении в стационар расценено как средней тяжести: температура тела 37,8°C, артериальное давление (АД) 120/90 мм рт. ст., пульс 103 ударов в мин, ритмичный, частота дыхания — 24 в мин, процент насыщения кислородом (сатурация) крови 87%. Склеры неинъецированы, гиперемия конъюнктивы и век не наблюдалась. Слизистая оболочка полости рта влажная, чистая. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Границы относительной сердечной тупости не расширены. Ритм сердца правильный, тоны звучные, патологические шумы не выслушиваются. Перкуторно над легкими определяется ясный легочной звук, при аускультации — над обоими легкими выслушивается ослабленное везикулярное дыхание. Живот увеличен в объеме за счет толщины подкожно-жировой клетчатки, при пальпации мягкий, безболезненный. Отделы толстого кишечника без пальпаторных особенностей. Край печени мягкоэластической консистенции, пальпируется по краю реберной дуги по правой срединно-ключичной линии. Селезенка не пальпируется, периферические отеки отсутствуют. При проведении компьютерной томографии (рис. 1) по всем легочным полям определяются симметричного характера множественные, отдельные и сливные участки уплотнения типа «матового стекла», расположенные перибронховаскулярно. Сливные очаги поражения наблюдаются также в задне-базальных сегментах обоих легких. На их фоне определяется ретикулярный компонент и линейная тяжистость.

При лабораторном обследовании: Нб — 158 г/л, эритроциты — $5,39 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — $4,78 \times 10^9$ /л, нейтрофилы — $2,96 \times 10^9$ /л, тромбоциты — $179,6 \times 10^9$ /л, лимфоциты — 26,34%, моноциты — 8,99%, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 10 мм/ч. Клинический анализ мочи: белок — 0,15 г/л, эритроциты — 8,8 клеток/мкл. Результаты биохимического исследования: мочевая кислота — 5,6 мг/дл (3,5-7,2), глюкоза — 5,76 ммоль/л, гликозилированный гемоглобин (HbA1c) — 5,9% (важно, что уровень HbA1c не подвержен влиянию

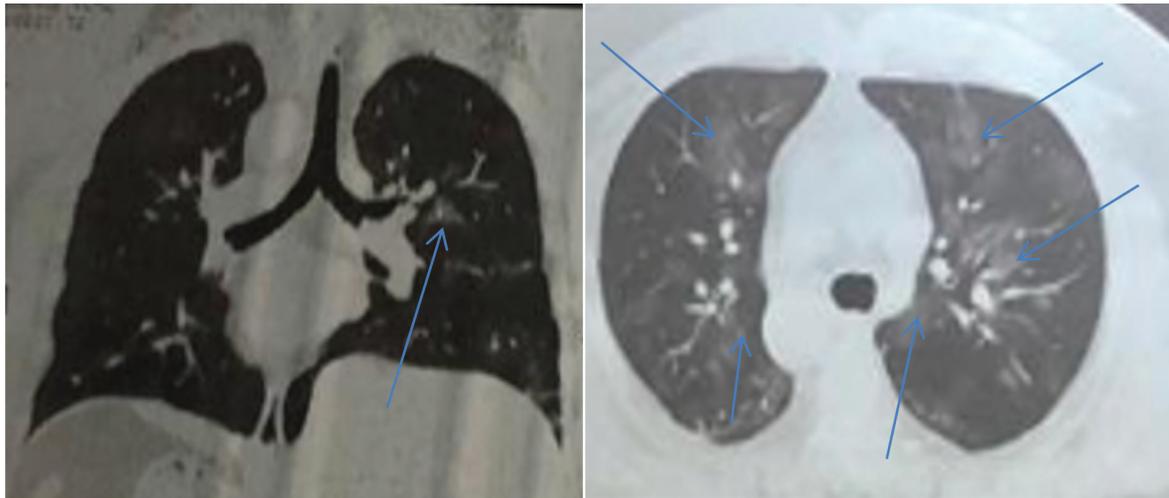


Рисунок 1. Результаты компьютерной томографии органов грудной клетки Н., 38 лет
Figure 1. CT of patient N., 38 years old

случайных факторов, в частности, физической нагрузке (распад гликогена из мышечной ткани)).

Липидограмма: общий холестерин (ОХС) — 3,57 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) — 2,42 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности — 0,79 ммоль/л, триглицериды — 0,99 ммоль/л. Результаты исследования электролитов крови: магний — 0,74 ммоль/л (0,77 — 1,03), натрий — 140 ммоль/л (136 — 145), кальций крови — 2,16 ммоль/л (2,11-2,55), калий — 4,2 ммоль/л (3,4-5,5), неорганический фосфор — 1,25 ммоль/л (0,87-1,45). С-реактивный белок (СРБ) — 26 мг/л (до 5). Учитывая корреляцию СРБ с характером воспаления, а также наличие у пациента подтвержденной COVID-19 и пневмонии, были дополнительно исследованы цитокиновый статус, содержание в крови фактора роста эндотелия сосудов, прокальцитонина и Д-димера. Так, концентрация интерлейкина-6 (ИЛ-6) составила 6,768 пг/мл (до 10), фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) — 3,269 пг/мл (до 6), фактора роста эндотелия сосудов — (220,27 пг/мл), прокальцитонина — 0,095 нг/мл (0-0,1), ферритина — 1069 нг/мл (28-365) и Д-димера — 0,288 мг FEU /мл (0-0,55) крови. У пациентов с COVID-19 возможны поражения печени и почек. У нашего пациента исследование функциональных проб печени и почек дало следующие результаты: общий билирубин — 13,4 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 39 Ед/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) — 27 Ед/л, фолиевая кислота — 5,3 нг/мл (3,1 — 20,5 нг/мл), фибриноген — 4,7 г/л, креатинин крови — 77,8 мкмоль/л. Расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по СКД-ЕПИ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) составила 109 мл/мин/1,73м². По некоторым данным научной литературы установлено, что наиболее ранним лабораторным маркером поражения почек является повышение содержания цистатина С [17]. У нашего пациента уровень цистатина С равнялся 1,37 мг/л (0,31-0,79), расчетная СКФ 56 мл/мин/1,73м² (СКД-ЕПИ формула

с использованием цистатина С) [17, 18], гомоцистеина крови — 8,98 мкмоль/л (5,46 — 16,2). Протромбиновой индекс составил 76,7 %, протромбиновое время — 12,4 %, международное нормализованное отношение (МНО) — 1,14. Симптомы выраженной симметричной мышечной слабости и ограничения движений вызвали необходимость исследовать маркеры миопатии. Так, содержание креатинкиназы превышало 4 верхние границы нормы — 847 Ед/л (30-200). Учитывая ожирение и мышечные жалобы, исследовали функцию щитовидной железы: концентрация тиреотропного гормона — 2,1447 мМЕ/л (0,35 — 4,94), тироксина — 106,23 нмоль/л (62,67 — 150,8) и трийодтиронина — 0,99 нмоль/л (0,89 — 2,44) были в пределах референсных значений. Следует отметить, что у пациента содержание лактатдегидрогеназы, ревматоидного фактора, комплемента С3 и С4 крови не отклонялись от нормы. На основании клинико-эпидемиологических и лабораторных данных был установлен диагноз: Двухсторонняя полисегментарная пневмония, ДН 2 ст. Миозит острое течение, среднетяжелая форма, вирусной этиологии. Ожирение II степени (ИМТ 37,2 кг/м²). На фоне низкпоточной оксигенотерапии и медикаментозного лечения (антибактериальные препараты, антикоагулянты, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)) самочувствие пациента улучшилось: уменьшились мышечная слабость и утомляемость, расширилась двигательная активность и прекратился кашель. Лабораторное исследование в динамике показало полную нормализацию показателей креатинкиназы, СРБ, СОЭ и исчезновение протеинурии.

Клинический случай № 2

Пациент Т., 24 года. В середине ноября 2020г. появились фебрильное повышение температуры тела, мышечная слабость, утомляемость, отсутствие мышечной силы в конечностях (рис. 2), больше справа. Через три дня присоединился продуктивный кашель.



Рисунок 2. Изменения цвета кожи на нижних конечностях
Figure 2. Changes in skin color on the lower limbs

Принимал самостоятельно нестероидные противовоспалительные препараты. В связи с появлением одышки была рекомендована компьютерная томография органов грудной клетки, по результатам которой выявлены данные за полисегментарную пневмонию. При объективном осмотре: пациент нормостенического телосложения, рост 185 см, вес 85 кг, ИМТ — 24,8 кг/м². Общее состояние пациента было расценено как легкая степень тяжести: температура тела 38,3°C, АД 120/80 мм рт.ст., пульс 100 уд/мин, ритмичный, частота дыхания — 23 в мин, сатурация крови 95%. Склеры неинъецированы, гиперемия конъюнктивы и век не наблюдалась. Слизистая оболочка полости рта влажная, чистая. Периферические лимфоузлы не пальпируются. На нижних конечностях (голень, стопы) наблюдалось изменение пигментации кожи (рис. 2). Со слов пациента указанные изменения цвета кожи появились с момента регистрации повышения температуры тела. Границы относительной сердечной тупости не расширены. Ритм сердца правильный, тоны звучные, патологические шумы не выслушиваются. Перкуторно над легкими определяется ясный легочной звук, при аускультации — над обоими легкими выслушивается ослабленное везикулярное дыхание. Живот не увеличен в объеме, при пальпации мягкий, безболезненный. Отделы толстого кишечника без пальпаторных особенностей. Край печени мягкоэластической консистенции, пальпируется по краю реберной дуги по правой срединно-ключичной линии. Селезенка не пальпируется, периферические отеки отсутствуют. При лабораторном обследовании: Hb — 154 г/л, эритроциты — $5,28 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — $5,95 \times 10^9$ /л, нейтрофилы — $3,11 \times 10^9$ /л, тромбоциты — $225,4 \times 10^9$ /л, лимфоциты — 30,36%, моноциты — 14,90%, СОЭ — 5 мм/ч, СРБ — 7,3 мг/л. Клинический анализ мочи: белок — 0,15 г/л, эритроциты — 1,8 клеток/мкл. При биохимическом обследовании: глюкоза — 4,11 ммоль/л, ОХС — 4,42 ммоль/л, ХСЛНП — 2,95 ммоль/л, кальций крови — 2,14 ммоль/л (2,11-2,55), калий — 4,8 ммоль/л (3,4-5,5),

неорганический фосфор — 0,97 ммоль/л (0,87-1,45), лактатдегидрогеназа — 188 МЕ/л (125-220), креатинкиназа — 1266 Ед/л (30-200), цистатин С — 1,16 мг/л (0,31-0,79), фактор роста эндотелия сосудов — 99,37 пг/мл (10 — 700 пг/мл), ИЛ-6 — 0,560 пг/мл (до 10), ФНО-альфа — 2,656 пг/мл (до 6), гамма-глутамин-транспептидаза — 58 Ед/л (12-64), АсТ — 48 Ед/л (5-34), АлТ — 25 Ед/л (0-55). Показатели тиреоидных гормонов были в пределах референсных значений. Протромбиновый индекс — 85,7%, протромбиновое время — 12,9%, МНО — 1,12, фибриноген — 4,5 г/л. СКФ (СКД-ЕРІ, 2011) составила 124 мл/мин/1,73м². Учитывая клинико-эпидемиологические данные и лабораторные параметры, был установлен диагноз: Двухсторонняя полисегментарная пневмония. Миозит острое течение, тяжелая форма, вирусной этиологии. На фоне проводимой терапии (глюкокортикоиды, антибактериальные препараты, антикоагулянты, НПВС) самочувствие пациента улучшилось: уменьшились явления мышечной слабости и утомляемости, двигательная активность конечностей полностью восстановилась, кашель не беспокоит. В динамике через три недели отмечалось снижение концентрации креатинкиназы до референсного уровня. Изменения кожи у пациента, связанные с миозитом и указывающие на тяжесть воспалительных изменений, в динамике наблюдения полностью исчезла.

Креатинкиназа (креатинфосфокиназа) — фермент, катализирующий образование из аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) и креатина высокоэнергетического соединения креатинфосфата, который расходуется организмом при увеличении физических нагрузок. Нужно подчеркнуть, что активность креатинкиназы у женщин несколько ниже, чем у мужчин. Целевые (референсные) значения креатинкиназы у женщин составляют 24–170 МЕ/л и 24–195 МЕ/л — у мужчин [20]. По современным данным, молекула креатинкиназы состоит из двух субъединиц — М (от англ. muscle — «мышца») и В (от англ. brain — «мозг»). Комбинации этих субъединиц образуют три различных

изофермента: ММ — содержащийся в скелетных мышцах, ВВ — в головном мозге и МВ — гибридный — в сердечной мышце. В норме содержание изоферментов КК в сыворотке крови составляет: КК-ММ — 94–96%, КК-МВ — 4–6%, КК-ВВ отсутствует или обнаруживается в следовом количестве. В клинической практике сочетание мышечной слабости и повышение уровня креатинкиназы склоняют чашу весов в пользу миозитов [20, 21].

Креатинкиназа содержится преимущественно в скелетной мускулатуре, миокарде, а также в гладких мышцах и головном мозге [20]. Следует отметить, что активность креатинкиназы ингибируется тиреоидными гормонами, в частности, тироксином. Поэтому в клинической практике повышение уровня креатинкиназы требует исключения нарушения функции щитовидной железы. В детском возрасте активность креатинкиназы выше, чем у взрослых, что связано с интенсивным ростом и участием в процессе тканей, богатых этим ферментом — мышечной и нервной. Не менее важно, что повышение уровня креатинкиназы может встречаться при статин-индуцированной миопатии, ВИЧ-инфекции, обструкции билиарного тракта, сахарном диабете, гипертриглицеридемии, почечной недостаточности и приеме некоторых лекарственных средств: преднизолон, фенобарбитал, тиопентал и толваптан [22, 23]. Появление мышечных симптомов или повышение уровня креатинкиназы у пациентов, получающих статины, требует исключения других причин, таких как повышенная физическая нагрузка, травмы, судороги, гипотиреоз, инфекции, отравление оксидом углерода, злоупотребление алкоголем и употребление наркотиков [19]. Согласно положению National Lipid Association Muscle Safety Expert Panel (Группа экспертов Национальной липидной ассоциации по безопасности мышечной системы, США, 2014г.), статин-индуцированные мышечные симптомы включают [24, 25]:

- 1) «миалгию» (мышечную боль);
- 2) «миопатию» (мышечную слабость);
- 3) «миозит» (мышечное воспаление, устанавливаемое на основании прижизненного морфологического исследования мышечной ткани и/или по данным магнитно-резонансной томографии);
- 4) «мионекроз» (мышечное повреждение, диагностированное на основании значительного повышения уровня креатинкиназы сыворотки);
- 5) «рабдомиолиз» с миоглобулинурией и/или острым повреждением почек с повышением уровня креатинина сыворотки.

Вопросы статин-индуцированной миопатии детально изложены в публикации О.М. Драпкиной, с соавт. (2012) [26].

В обзорном исследовании Т.А. Руженцовой с соавт. (2018) показано, что повреждение мышечных клеток сопровождается выходом различных внутриклеточных компонентов в кровоток, что лежит в основе лабораторной диагностики большого ряда патологических процессов (например, при дерматомиозите, столбняке прогрессирующей мышечной дистрофии, а также при

заболеваниях головного мозга (шизофрении, маниакально-депрессивном психозе, эпилепсии, травмах головы), после хирургических операций, при любых видах шока) [22, 27]. В основе поражения мышечной системы при COVID-19 лежат различные патогенетические механизмы. Так, при COVID-19 наиболее существенное значение имеет гипериммунное воспаление, связанное с продукцией провоспалительных цитокинов, активацией апоптоза, развитием васкулопатии и сопровождающееся воспалительной инфильтрацией скелетной мышцы [28]. В научной литературе отмечается высокая распространенность мышечных симптомов [29]. Как полагают авторы, это обусловлено повреждением скелетно-мышечной мускулатуры, лабораторным проявлением которого являлось повышение уровня креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы. Подобные изменения могут быть связаны с наличием АТФ 2 в скелетной мускулатуре [9]. Hsueh S.J., et al. (2020) описали случай развития тяжелой миопатии у 51-летней женщины с COVID-19, протекающей с выраженным повышением уровня креатинкиназы [30]. Стоит отметить, что на уровень креатинкиназы у госпитализированных больных COVID-19 оказывают влияние постельный режим, частые медицинские манипуляции, инъекции и прием лекарственных препаратов [31]. Хотя у больных COVID-19 миалгии в сочетании с повышением уровня креатинкиназы отмечались и на догоспитальном этапе [32]. Тяжелое поражение мышечной системы, т.е. рабдомиолиз как возможное позднее осложнение, связанное с COVID-19, было описано M. Jin и Q.Tong у 88-летнего мужчины с двусторонней пневмонией и выраженной слабостью: при обследовании было отмечено повышение креатинкиназы до 13 581 Ед/л и лактатдегидрогеназы до 364 Ед/л [33]. В публикации H. Zhang, et al. (2020) продемонстрирован случай COVID-19, ассоциированный с поражением скелетной мускулатуры, проявляющимся генерализованной мышечной слабостью, дисфагией и респираторными симптомами у 58-летней женщины, у которой при поступлении уровень креатинкиназы достигал 700 Ед/л [34]. Примечательно, что при биопсии мышц выявлены периваскулярная воспалительная инфильтрация и усиление экспрессии HLA (Human leukocyte antigen) класса I (A, B, C) на некротических волокнах [34]. Не стоит забывать, что в клинической практике повышение уровня креатинкиназы можно выявить у пациентов с миопатиями, дерматомиозитом, полиомиелитом, острым нарушением мозгового кровообращения, травматическими повреждениями головного мозга [19, 35].

Обсуждая проблемы поражения мышечной системы при COVID-19, следует отметить, что вопросы классификации, критериев тяжести и подходы к терапии миозитов и миопатий, ассоциированных с коронавирусной инфекцией, все еще не разработаны ввиду недостаточности данных. В реальной клинической практике лечение миозитов и миопатии базируется на использовании НПВС. При тяжелом течении миозитов возможно использование глюкокортикоидов [36, 37].

Заклучение

В клинической практике, помимо определения типичных для COVID-19 изменений, важно проводить дополнительное обследование для оценки уровня креатинкиназы у коморбидных пациентов. В случаи повышенного уровня креатинкиназы целесообразно исключить гипотиреоз, травмы мышц, патологию печени и почек, а также прием статинов. Представленные клинические случаи демонстрируют необходимость комплексной внимательной оценки всех имеющихся клиничко-анамнестических данных, а также результатов лабораторных и инструментальных методов исследования. В условиях продолжающейся пандемии COVID-19 для верификации поражения мышечной системы и профилактики вирус-индуцированного миозита необходимо мониторировать показатели креатинкиназы и лактатдегидрогеназы.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией
Муркамилов И.Т. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>): разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание и редактирование текста
Айтбаев К.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4973-039X>): редактирование текста
Кудайбергенова И.О. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3007-8127>): редактирование текста
Фомин В.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>): редактирование текста
Муркамилова Ж.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7653-0433>): сбор материала, анализ результатов
Юсупов Ф.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>): анализ полученных данных, написание текста

Contribution of Authors:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication
Murkamilov I.T. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>): development of research design, analysis of the obtained data, writing and editing text
Aitbaev K.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4973-039X>): text editing
Kudaibergenova I.O. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3007-8127>): text editing
Fomin V.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>): text editing
Murkamilova Zh.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7653-0433>): collection of material, analysis of the data
Yusupov F.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>): analysis of the received data, writing text

Список литературы / References:

- Bukhari Q., Jameel Y., Massaro J.M. et al. Periodic Oscillations in Daily Reported Infections and Deaths for Coronavirus Disease 2019. *JAMA Network Open*. 2020; 3:8.C.e2017521-e2017521. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.17521
- Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г., Федоров И.Г. COVID-19 и поражение печени. *Архивъ внутренней медицины*. 2020; 10(3): 188-197. doi:10.20514/2226-6704-2020-10-3-188-197.
 Ilchenko L.Yu., Nikitin I.G., Fedorov I.G. COVID-19 and Liver Damage. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;10(3):188-197.

<https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-3-188-197>
 [In Russian].

- Петровичев В.С., Мелехов А., Сайфуллин М.А. и др. Компьютерная томография при коронавирусной инфекции: дифференциальный диагноз на клинических примерах. *Архивъ внутренней медицины*. 2020; 10(5): 357-371. doi:10.20514/2226-6704-2020-10-5-357-371
 Petrovichev V.S., Melekhov A.V., Sayfullin M.A., Nikitin I.G. The Role of Computed Tomography in Differentiation of Coronavirus Pneumonia, its Complications and Comorbidities. *Case Reports. The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;10(5):357-371. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-5-357-371> [In Russian].
- Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернобровкина Т.Я. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клиничко-эпидемиологические аспекты. *Архивъ внутренней медицины*. 2020; 10(2): 87-93. doi:10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93
 Nikiforov V.V., Suranova T.G., Chernobrovkina T.Yu., Yankovskaya Y.D., Burova S.V. New Coronavirus Infection (COVID-19): Clinical and Epidemiological Aspects. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;10(2):87-93. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93> [In Russian].
- Дворников А.С., Силин А.А., Гайдина Т.А. и др. Кожные проявления при коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19). *Архивъ внутренней медицины*. 2020; 10(6): 422-429. doi:10.20514/2226-6704-2020-10-6-422-429.
 Dvornikov A.S., Silin A.A., Gaydina T.A., et al. The Dermatological Manifestations in the Coronavirus Infection COVID-19. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;10(6):422-429. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-6-422-429> [In Russian].
- Сабиров И.С., Муркамилов И.Т., Фомин В.В. Поражение миокарда при новой коронавирусной инфекции (COVID-19): в фокусе правый желудочек. *The Scientific Heritage*. 2020; 56-2(56): 52-58. DOI:10.24412/9215-0365-2020-56-2-52-58.
 Sabirov I.S., Murkamilov I.T., Fomin V.V. Hepatobiliary system and novel coronavirus infection (COVID-19). *The Scientific Heritage*. 2020; 56-2(56): 52-58. DOI:10.24412/9215-0365-2020-56-2-52-58. [In Russian].
- Сабиров И.С., Муркамилов И.Т., Фомин В.В. Клиничко-патогенетические аспекты поражения сердечно-сосудистой системы при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *The Scientific Heritage*. 2020;1(53):10-20.
 Sabirov I.S., Murkamilov I.T., Fomin V.V. Clinical and pathogenetic aspects of damage to the cardiovascular system in a new coronavirus infection (COVID-19). *The Scientific Heritage*. 2020;53-1:53:10-20. [In Russian].
- Tai W., He L., Zhang X. et al. Characterization of the receptorbinding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell. Mol. Immunol*. 2020; 17: 613–620 doi:10.1038/s41423-020- 0400-4.
- Mao L., Wang M., Chen S., et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020; 77(6): 683-690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
- Фисун А.Я., Черкашин Д.В., Тьренко В.В. и др. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы во взаимодействии с коронавирусом SARS-CoV-2 и в развитии стратегий профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Артериальная гипертензия*. 2020; 26(3): 248-262. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-248-262
 Fisun A.Y., Cherkashin D.V., Tyrenko V.V., et al. Role of renin-angiotensin-aldosterone system in the interaction with coronavirus SARS-CoV-2 and in the development of strategies for prevention and

- treatment of new coronavirus infection (COVID-19). «Arterial'naya Gipertenziya» («Arterial Hypertension»). 2020; 26(3): 248-262. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-3-248-262> [In Russian].
11. Сапин М.Р. и др. Анатомия человека в 2 томах. Т. 1, под ред. Сапина М.Р., М., ГЭОТАР-Медиа. 2015; 528 с.
Sapin M.R. Human Anatomy In 2 volumes. T. 1: textbook / M.R.Sapin and others; ed. M.R.Sapin. — М.: GEOTAR-Media, 2015. — 528 p. — ISBN 978-5-9704-3483-3. [In Russian].
 12. Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Моррисон В.В. и др. Лекция 4. Физиология транспорта газов кровью и кислородного обеспечения тканей. Научное обозрение. Медицинские науки. 2017; 2: 40-42.
Chesnokova N.P., Ponukalina E.V., Morrison V.V., Bizenkova M.N. Lecture 4. Physiology of transport of gases by blood and oxygen supply of tissues. Scientific Review. Medical sciences. 2017; 2: 40-42. [In Russian].
 13. Зверев А.А., Аникина Т.А., Крылова А.В. и др. Физиология мышц: учебно-методическое пособие для студ. высш. учебн. заведений. Казань, КФУ. 2016; 41 с.
Zverev A.A., Anikina T.A., Krylova A.V., Zefirov T.L. Physiology of muscles: teaching aid for students. higher. educational institutions. Kazan, Kazan Federal University, 2016. 41 p. [In Russian].
 14. Литвиненко И.В., Живолупов С.А., Бардаков С.Н. и др. Воспалительные миопатии: патогенез, клиника, диагностика, лечение. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2015; 3(51): 217-226.
Litvinenko I.V., Zhivolupov S.A., Bardakov S.N., et al. Inflammatory myopathies: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, treatment. Vestnik of Russian military medical Academy. 2015; 3(51): 217-226. [In Russian].
 15. Муркамилов И.Т. Случаи хронического полимиозита с синдромом Рейно. Медико-фармацевтический журнал Пульс. 2019; 21(8): 37-41. doi:10.26787/nydha-2686-6838-2019-21-8
Murkamilov I.T. Cases of chronic polymyositis with Reyno syndrome. Medical & pharmaceutical journal «Pulse». 2019; 21:8: 37-41. [In Russian].
 16. Антелова О.А. Полимиозит/дерматомиозит: дифференциальная диагностика. Научно-практическая ревматология. 2016; 54(2): 191-198. doi: 10.14412/1995-4484-2016-191-198
Antelava O.A. Polymyositis/dermatomyositis: differential diagnosis. Rheumatology Science and Practice. 2016; 54(2): 191-198. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-191-198> [In Russian].
 17. Hoek F.J., Kemperman F.A., Krediet R.T. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. Nephrol. Dial. Transplant. 2003; 18(10): 2024-2031. doi:10.1093/ndt/gfg349.
 18. KDIGO 2012 Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2013; 3(1): 1-163.
 19. Какорин С.В., Былова Н.А. Клинический случай высокого уровня креатинфосфокиназы. Архивъ внутренней медицины. 2015; (2): 62-64. doi:10.20514/2226-6704-2015-0-2-62-64.
Kakorin S.V., Bylova N.A. A clinical case of a high level of creatine phosphokinase. The Russian Archives of Internal Medicine. 2015; (2): 62-64. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2015-0-2-62-64> [In Russian].
 20. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М.: МЕДпресс-информ. 2009; 896 с.
Kamyshnikov V.S. Reference book on clinical and biochemical research and laboratory diagnostics. M.: MEDpress-inform. 2009; 896 p.
 21. Lim A.K., Arumuganathan C., Lau Hing Yim C. et al. A cross-sectional study of the relationship between serum creatine kinase and liver biochemistry in patients with rhabdomyolysis. Journal of clinical medicine. 2020; 9:1:C.81. doi:10.3390/jcm9010081
 22. Bäcker H.C., Busko M., Krause F.G. et al. Exertional rhabdomyolysis and causes of elevation of creatine kinase. The Physician and sportsmedicine. 2020; 48:2:179-185. doi:10.1080/00913847.2019.1669410
 23. Agraz-Pamplona I., Larrosa-Garcia M., Bury-Macias R.P. et al. Case report: tolvaptan-associated creatine kinase elevation in two patients with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). European Journal of Clinical Pharmacology. 2020; 76: 1473-1475
 24. Rosenson R.S., Baker S.K., Jacobson T.A. et al. An assessment by the statin muscle safety task force: 2014 update. Journal of clinical lipidology. 2014; 8(3): 58-71. doi:10.1016/j.jacl.2014.03.004
 25. Collins R., Reith C., Emberson J. et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. The Lancet. 2016; 388(10059): 2532-2561. doi:10.1016/S0140-6736(16)31357-5
 26. Драпкина О.М., Чернова Е.М., Корнеева О.Н. Статины и миопатия: молекулярные механизмы. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012; 8(3): 469-473. doi:10.20996/1819-6446-2012-8-3-469-473
 27. Драпкина О.М., Чернова Е.М., Корнеева О.Н. Статины и миопатия: молекулярные механизмы. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012; 8(3): 469-473. doi:10.20996/1819-6446-2012-8-3-469-473 [In Russian].
 28. Руженцова Т.А., Милейкова Е.И., Моженкова А.В. и др. Значение повышения МВ-креатинкиназы при различной экстракардиальной патологии. Лечащий врач. 2018; 10: 80-83.
Ruzhentsova T.A., Mileykova E.I., Mozhenkova A.V. et al. Role of increase of MB-creatinine kinase in different extracardiac pathologies. Lechaschi Vrach. 2018; 10: 80-83. [In Russian].
 29. Bagnato S., Boccagni C., Marino G. et al. Critical illness myopathy after COVID-19. International Journal of Infectious Diseases. 2020; 99: 276-278. doi:10.1016/j.ijid.2020.07.072
 30. Finsterer J., Scorza F.A. SARS-CoV-2-associated critical illness myopathy or pure toxic myopathy? International Journal of Infectious Diseases. 2020; 101:56. doi:10.1016/j.ijid.2020.09.1463
 31. Hsueh S.J., Lee M.J., Chen H.S. et al. Myopathy associated with COVID-19. J Formos Med Assoc. 2020; S0929-6646(20)30354-5. doi:10.1016/j.jfma.2020.07.042
 32. Chang K.C. Response to the letter "Does SARS-CoV-2 truly cause infectious myopathy?". J Formos Med Assoc. 2020; S0929-6646(20)30420-4. doi:10.1016/j.jfma.2020.08.046
 33. Vacchiano V., Riguzzi P., Volpi L. et al. Early neurological manifestations of hospitalized COVID-19 patients. Neurol Sci. 2020; 41(8): 2029-2031. doi:10.1007/s10072-020-04525-z
 34. Jin M., Tong Q. Rhabdomyolysis as potential late complication associated with COVID-19. Emerg Infect Dis. 2020; 26(7): 1618-1620. doi:10.3201/eid2607.200445
 35. Zhang H., Charmchi Z., Seidman R.J. et al. COVID-19 associated myositis with severe proximal and bulbar weakness. Muscle Nerve. 2020; 62(3):E57-E60. doi:10.1002/mus.27003
 36. Suwanwongse K., Shabarek N. Rhabdomyolysis as a presentation of 2019 novel coronavirus disease. Cureus. 2020; 12(4):e7561. doi:10.7759/cureus.7561
 37. Oddis C.V., Aggarwal R. Treatment in myositis. Nature Reviews Rheumatology. 2018; 14:5:279-289. doi:10.1038/nrrheum.2018.42
 38. Pipitone N., Salvarani C. Up-to-date treatment and management of myositis. Current Opinion in Rheumatology. 2020; 32:6:523-527. doi:10.1097/BOR.0000000000000745

Д.Ю. Кулаков¹, В.В. Лялина*¹, Э.А. Скрипниченко¹,
С.Г. Приписнова², А.А. Максимов³, А.Б. Шехтер⁴, И.Г. Никитин¹

¹ — Кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФGAOY BO PНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

² — Клиника «Ортоспайн», Москва, Россия

³ — ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», Москва, Россия

⁴ — Лаборатория экспериментальной морфологии Института регенеративной медицины Научно-технологического парка биомедицины, ФGAOY BO Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

ТОФУСНАЯ ПОДАГРА КАК ПРИЧИНА СИНДРОМА ЗАПЯСТНОГО КАНАЛА И ДИСФУНКЦИИ СУХОЖИЛИЙ СГИБАТЕЛЕЙ КИСТИ

D.Y. Kulakov¹, V.V. Lyalina*¹, E.A. Skripnichenko¹,
S.G. Pripisnova², A.A. Maksimov³, A.B. Shehter⁴, I.G. Nikitin¹

¹ — Internal Diseases 2nd Department, Pirogov Medical University, Moscow, Russia

² — Orthospine Clinic, Moscow, Russia

³ — Yudin State Clinical Hospital of Moscow, Russia

⁴ — Institute for Regenerative Medicine, Sechenov University, Moscow, Russia

Tophaceous Gout Causing the Carpal Tunnel Syndrome and Flexor Digitorum Dysfunction: A Case Report

Резюме

Синдром запястного канала — самая частая периферическая компрессионная мононейропатия, к развитию которой может приводить множество заболеваний и состояний, в том числе, формирование подагрических тофусов в различных структурах канала. В публикации приведен обзор литературы и описание клинического случая синдрома запястного канала у пациента 58 лет с тофусной подагрой и неконтролируемой гиперурикемией. Особенностью случая является сочетание компрессионной нейропатии срединного нерва и дисфункции сухожилий сгибателей пальцев кисти в результате тофусного поражения.

Ключевые слова: синдром запястного канала, тофусная подагра, тофусная тендопатия, компрессионная нейропатия, хирургическая декомпрессия срединного нерва, внутрисухожильные тофусы

Конфликт интересов

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

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 23.01.2021 г.

Принята к публикации 18.02.2021 г.

Для цитирования: Кулаков Д.Ю., Лялина В.В., Скрипниченко Э.А. и др. ТОФУСНАЯ ПОДАГРА КАК ПРИЧИНА СИНДРОМА ЗАПЯСТНОГО КАНАЛА И ДИСФУНКЦИИ СУХОЖИЛИЙ СГИБАТЕЛЕЙ КИСТИ. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(2): 154-160. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-2-154-160

Abstract

Carpal tunnel syndrome is the most common peripheral compression neuropathy and can be caused by many diseases and conditions, including the formation of gouty tophi in various structures of the tunnel. This publication provides a review of literature and a case report on Carpal tunnel syndrome in a 58-year-old male patient with tophaceous gout. The case is characterized by the extremely rare combination of median nerve compression and tendons dysfunction due to the tophi deposits in the flexor tendons of the hand.

Key words: carpal tunnel syndrome, tophaceous gout, tophaceous tendinopathy, compression neuropathy, surgical decompression of the median nerve, histological presentation of intratendinous tophi

*Контакты: Вера Валерьевна Лялина, e-mail: vera_lyalina@mail.ru

* Contacts: Vera V. Lyalina, e-mail: vera_lyalina@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4262-4060>

Conflict of interests

The authors declare that this study, its theme, subject and content do not affect competing interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 23.01.2021

Accepted for publication on 18.02.2021

For citation: Kulakov D.Y., Lyalina V.V., Skripnichenko E.A. et al. Tophaceous Gout Causing the Carpal Tunnel Syndrome and Flexor Digitorum Dysfunction: A Case Report. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(2): 154-160. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-2-154-160

ЗК — запястный канал, СЗК — синдром запястного канала, УЗИ — ультразвуковое исследование,

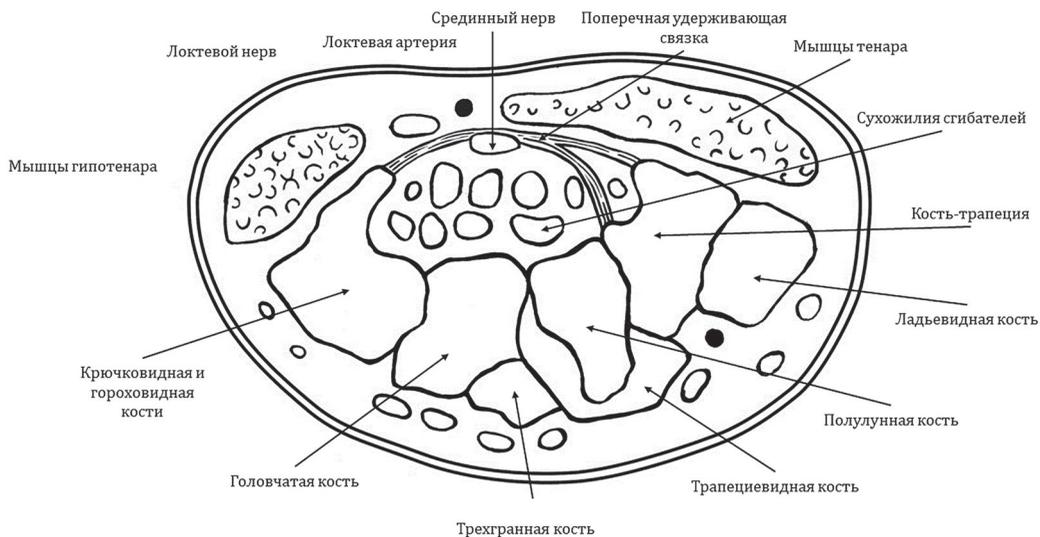
Введение

Запястный канал представляет собой костно-фиброзный туннель, образованный костями запястья и поперечной связкой запястья, называемой также карпальной связкой и удерживателем сгибателей. Протяженность запястного канала составляет в среднем 2,5 см. По данным ультразвукового исследования (УЗИ), передне-задний диаметр канала в среднем составляет 10,4 мм (6,8 -13 мм) [1].

В канале проходят срединный нерв, а также девять сухожилий сгибателей пальцев со своими теносиновиальными футлярами (см. рисунки 1 А, Б). Срединный нерв располагается непосредственно под поперечной связкой запястья и между синовиальными футлярами сухожилий сгибателей пальцев кисти.



А



Б

Рисунок 1. Анатомия запястного канала. Продольный (А) и поперечный (Б) срезы [2]

Спереди запястный канал (ЗК) ограничивает поперечная связка запястья, натянутая между бугром ладьевидной кости и кости-трапеции с латеральной стороны, крючковидной и гороховидной костями — с медиальной. Сзади и с боков канал ограничивают кости запястья и их связки. Восемь запястных костей сочленяются, образуя вместе дугу, обращенную небольшой выпуклостью назад, к тыльной стороне, а вогнутостью — к ладони.

В канале проходят срединный нерв, а также девять сухожилий сгибателей пальцев со своими теносиновиальными футлярами: 4 сухожилия глубоких сгибателей пальцев, 4 сухожилия поверхностных сгибателей пальцев, 1 сухожилие длинного сгибателя большого пальца, которые проходят на ладонь, окруженные синовиальными влагалищами.

Figure 1. Anatomy of the carpal tunnel. Longitudinal (A) and transverse (B) sections [2]

Anteriorly, the carpal tunnel is bounded by the transverse carpal ligament, stretched between the tubercle of the scaphoid and the trapezium from the lateral side, the hook and pisiform bones from the medial side. Posteriorly and from the sides, the tunnel is bounded by the carpal bones and their ligaments. The eight carpal bones are articulated, forming an arc, with the convex facing the back of hand, and the concavity facing the palm.

The median nerve passes in the tunnel, as well as nine flexor digitorum tendons with their tenosynovial sheaths: 4 tendons of the deep flexors, 4 tendons of the superficial flexors of the fingers, and 1 tendon of the long flexor of the thumb.

Клиническая картина синдрома запястного канала (СЗК)

Основные проявления СЗК представлены нейропатическим болевым синдромом, а также чувствительными, вазомоторными, нейротрофическими и двигательными нарушениями. Эти изменения локализованы в области иннервации срединного нерва, т.е. в I-III пальцах кисти и радиальной половине четвертого, однако, могут распространяться на вентральную поверхность предплечья. Симптомы максимально выражены ночью и в первые часы после пробуждения, а в дневное время провоцируются любыми действиями, вызывающими ишемию нерва (фиксированное или привычное повторяющееся сгибание/разгибание в лучезапястном суставе, вертикализация предплечья в сочетании со статическим напряжением — вождение автомобиля, печатание, удерживание телефона при разговоре и др.).

Нейропатическая боль ноющего или распирающего характера сопровождается чувством жжения и парестезиями. Отмечается онемение пальцев, нарушение температурной чувствительности. Вазомоторные реакции проявляются бледностью и неравномерностью окраски кожных покровов, гипотермией пальцев. На поздних стадиях развиваются нейротрофические нарушения в виде гипотрофии мышц кисти, в первую очередь — области тенара. Двигательные нарушения также относятся к поздним и проявляются слабостью отведения большого пальца, нарушением мелкой моторики пальцев и снижением силы кисти [3].

Предполагаемая распространенность СЗК среди взрослого населения составляет от 1 до 5% [4], соотношение женщин и мужчин 3-10:1, пик заболеваемости приходится на 45-60 лет [5].

Выделяют несколько групп причин, приводящих к развитию СЗК:

- фиброз поперечной связки запястья: идиопатический или связанный с перегрузкой (регулярные монотонные сгибательные/разгибательные движения в лучезапястном суставе), а также идиопатическая гипертрофия поперечной связки;
- нарушения костной анатомии ЗК: переломы костей запястья и лучевой кости в типичном месте и их последствия, деструктивные изменения вследствие артритов, болезнь Педжета, акромегалия, врождённые особенности («квадратное запястье»);
- объёмные образования структур ЗК: новообразования срединного нерва, сухожильный ганглий, липома, подагрические тофусы;
- отёк или инфильтрация тканей и повышение внутритканевого давления: ожирение, амилоидоз, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, беременность, приём оральных контрацептивов, климактерический период, гипотиреоз, травматические повреждения кисти;

- теносиневит сгибателей пальцев кисти: септический, асептический (травматический, перегрузочный), ревматический (ревматоидный артрит, серонегативные спондилоартриты, подагра);
- прием ингибиторов ароматазы (анастрозол); предположительным механизмом является реактивный теносиневит [6].

Одной из наиболее редких причин компрессионной нейропатии СН является отложение подагрических тофусов в различных структурах ЗК.

Приводим описание клинического случая СЗК, обусловленного скоплением тофусов в сухожилиях сгибателей пальцев кисти.

Клинический случай

Пациент Б., 58 лет, обратился по поводу онемения и слабости в I, II и III пальцах правой руки, а также затруднения сжатия в кулак правой кисти на протяжении последних 1-2 лет. В анамнезе подагра с 20-летнего возраста, начало заболевания с артрита I плюснефалангового сустава. Затем в течение долгого времени (более чем трёх десятилетий) болезнь протекала достаточно доброкачественно. До 40 лет приступы подагры, поочередно затрагивающие правый и левый плюснефаланговые суставы I пальца, возникали с периодичностью раз в 2-3 года. После 40 лет приступы случались с такой же частотой, но поражали преимущественно голеностопные и коленные суставы. Последние 3 года состояние пациента резко ухудшилось: началось стремительное образование множественных подагрических тофусов в области суставов кистей, стоп, ахилловых сухожилий, возникали еженедельные приступы артрита суставов пальцев кистей и стоп.

Гиперурикемия достигала 700 мкмоль/л, но адекватного лечения пациент не получал: на протяжении нескольких лет принимал аллопуринол в дозе 100 мг нерегулярно, а в течение последних двух лет принимал 200 мг/сут, на фоне чего урикемия находилась на уровне 500-560 мкмоль/л. Для купирования приступов подагры использовал препараты диклофенака натрия в различных дозах.

При осмотре выявлены множественные крупные тофусы и скопление мелких на кистях, разгибательных поверхностях локтей, стопах, а также в области ахилловых сухожилий; активный олигоартрит суставов пальцев кистей и стоп (рис. 2 А, Б).

При осмотре правой кисти на ладонной поверхности в области лучезапястного сустава и на 3 см проксимальнее определялось выбухание уплотнённой ткани (рис. 3). Также отмечалась выраженная гипотрофия тенара, резкое снижение общей и утрата вибрационной чувствительности в области I-IV пальцев. Сжатие в кулак значительно ограничено. Тест Фалена выполнить невозможно из-за ограничения движений в лучезапястных суставах. Тест Тинеля резко положительный.

По данным УЗИ-сканирования выявлено уменьшение объёма запястного канала, хондропатия и хронический синовит правого лучезапястного сустава.



Рисунок 2 (А, Б). Множественные тофусы, сопровождающиеся воспалительной реакцией разной выраженности, активный артрит отдельных суставов кистей, ограничение сгибания пальцев
Figure 2 (A, B). Multiple tophi, accompanied by an inflammatory reaction of various degrees of severity, active arthritides of numerous joints of the hands, restricted flexion of the fingers

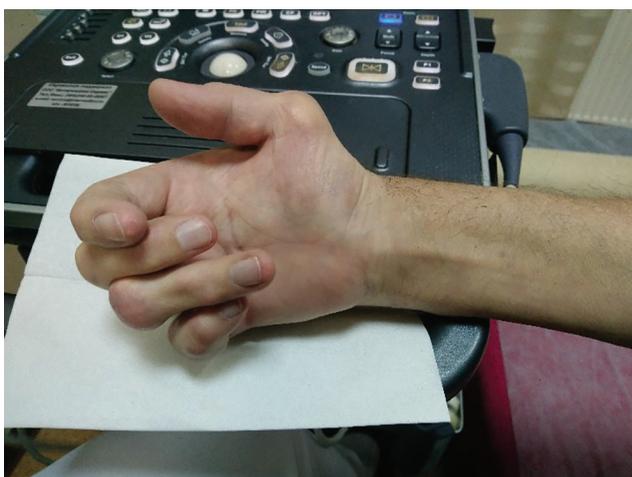


Рисунок 3. Выбухание уплотненной ткани в проекции запястного канала правой кисти
Figure 3. Bulging in the area of the carpal tunnel of the right hand

Сухожилия сгибателей 2-5 пальцев осмотрены на уровне запястного канала, а также — в дистальной области предплечья и вдоль ладонной поверхности кисти. Сухожилия утолщены, уплотнены, неоднородные по структуре. В их толще визуализируются подагрические тофусы: конгломераты объемных гиперэхогенных включений без четких контуров. Дифференцировка сухожильной ткани на этих участках отсутствует, по периферии тофусов определяется незначительно выраженная васкуляризация в режиме цветного доплеровского картирования; наиболее выражены изменения в тканях поверхностного сгибателя 3 пальца. При динамическом исследовании выявляется нарушение экскурсии сухожилий (блок на уровне карпальной связки) и компрессия срединного нерва (рис. 4 А, Б).

Анатомическая целостность срединного нерва сохранена на всем протяжении, на уровне локтевого сустава эхогенность нерва не изменена, дифференцировка нервных волокон сохранена. Признаков компрессии на уровне круглого пронатора нет.

На уровне средней трети предплечья диаметр срединного нерва — 0,27 см, волокна четко дифференцированы. На уровне карпального канала нерв деформирован, компрессирован утолщенными сухожилиями сгибателей пальцев кисти (рис 4 а, б). Размеры нерва в канале — 0,14 см (высота), 0,91 см (поперечник); соотношение высота/поперечник — 1:6. Толщина карпальной связки — 0,13 см; ткань связки гиперэхогенна (фиброзирована). Окружность срединного нерва на уровне связки — 1,1 см, окружность проксимальнее карпальной связки — 2,1 см, дистальнее — визуализировать нерв не удалось (из-за уплотнённой сухожильной ткани). Проксимальнее запястного канала определяется утолщение нерва на протяжении около 3 см до 0,9 x 0,36 см в диаметре. Эхогенность снижена, дифференцировка волокон сглажена, оболочка нерва утолщена, уплотнена, гиперэхогенна, в режиме ЦДК — с признаками незначительной васкуляризации.

Таким образом, пациенту диагностирована компрессионная нейропатия срединного нерва вследствие сдавления внутрисухожильными тофусами, а также тофусная тендопатия с нарушением экскурсии сухожилий, с преимущественным поражением поверхностного сгибателя III пальца.

Пациенту выполнено плановое хирургическое лечение: рассечение карпальной связки, иссечение подагрических тофусов в сухожилиях сгибателей (рис. 5).

По данным гистологического исследования, в ткани сухожилия выявлены крупные подагрические тофусы, состоящие из скопления кристаллов мочевой кислоты, окруженных тонкой соединительно-тканной капсулой с многочисленными макрофагами и гигантскими многоядерными клетками (рис. 6).

В дальнейшем пациент находился по месту жительства, где не получал адекватного реабилитационного лечения в связи с ограниченными возможностями местного здравоохранения. Через полгода после операции чувствительность в пальцах правой кисти не восстановилась, сохраняется гипотрофия тенара,

имеется некоторое улучшение подвижности в пальцах (увеличение сгибания на 10-15 градусов). Электронейромиография (ЭНМГ) не проводилась. На фоне приёма 350 мг аллопуринола уровень мочевой кислоты в крови составлял 435 мкмоль/л. Рекомендовано увеличить дозу аллопуринола до достижения целевых значений урикемии 300-360 мкмоль/л.

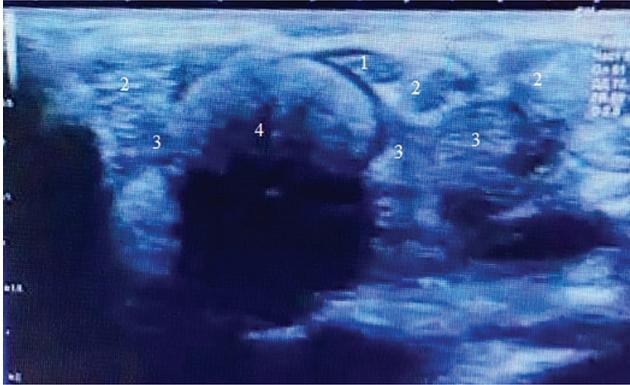


Рисунок 4А. УЗ-сканирование ладонной поверхности кистевого сустава — поперечный срез через карпальный канал

1 — срединный нерв компрессируется утолщенным сухожилием поверхностного сгибателя 3 пальца (тофус в толще сухожилия), высота нерва уменьшена, поперечник расширен; карпальная связка утолщена;
2 — сухожилия поверхностных сгибателей 2-5 пальцев кисти;
3 — сухожилия глубоких сгибателей 2-5 пальцев кисти;
4 — конгломерат подагрических тофусов в ткани сухожилия поверхностного сгибателя 3 пальца

Figure 4A. Ultrasound scanning of the wrist joint (palmar surface, cross section through the carpal tunnel)

1 — the median nerve is compressed by the thickened third flexor digitorum superficialis tendon, containing a large tophus (4); the height of the nerve is reduced, the diameter is widened; the carpal ligament is thick and dense
2 — II-V superficial flexors of the fingers;
3 — II-V profound flexors of the fingers;
4 — Gouty tophi conglomerate in the third superficial flexor tendon



Рисунок 5. Интраоперационная картина.

Обширные тофусные отложения на поверхности и в толще сухожилий сгибателей правой кисти

Figure 5. Intraoperative photograph. Extensive deposits of gouty tophi on the surface and in the thick of the flexor tendons of the right hand

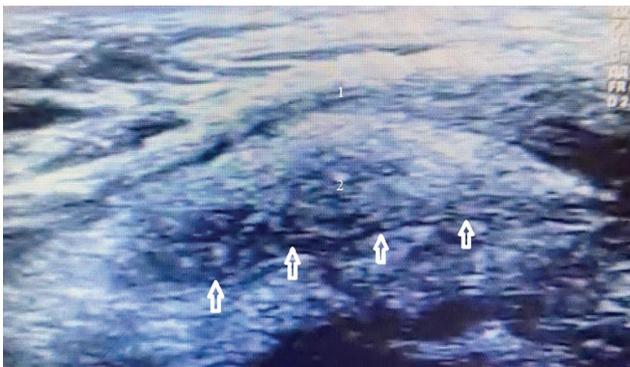


Рисунок 4Б. УЗ-сканирование ладонной поверхности кистевого сустава — продольный срез через карпальный канал

1 — срединный нерв, компрессируется утолщенным сухожилием поверхностного сгибателя 3 пальца (2); в толще сухожилия — конгломераты тофусов (стрелки); над нервом лежит утолщенная карпальная связка

Figure 4B. Ultrasound scanning of the wrist joint (palmar surface, longitudinal section through the carpal tunnel)

1 — the median nerve is compressed by the thickened third flexor digitorum superficialis tendon (2), containing tophi conglomerates (arrows); the thick carpal ligament is above the nerve

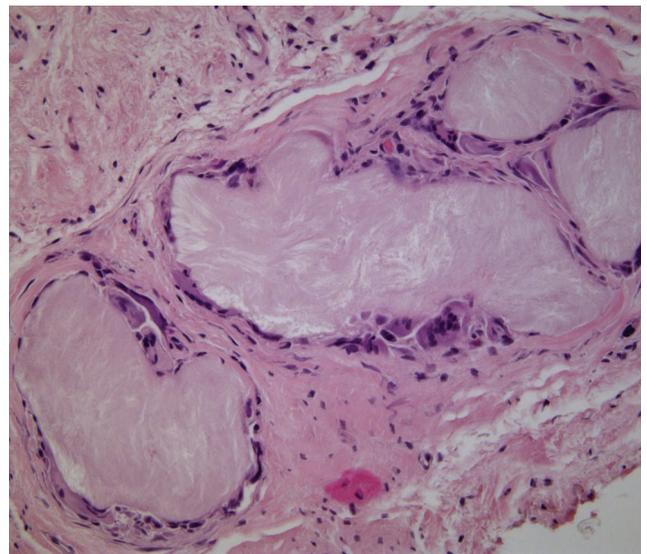


Рисунок 6. Гистологическая картина тофусной тендопатии, ГЭ × 200 (описание в тексте)

Figure 6. Intraoperative photograph. Median nerve with signs of compression and venous stasis

Обсуждение

Подагра — это системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением в различных тканях кристаллов моноурата натрия и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [7]. Медикаментозное воздействие при подагре направлено на поддержание урикемии на уровне <360 мкмоль/л (<300 мкмоль/л в случае тяжёлой тофусной подагры) [7]. Некомпенсированная гиперурикемия приводит к формированию тофусов, что происходит, в среднем, через 10 лет от начала заболевания [8].

Тофусы представляют собой отложения кристаллов моноурата натрия в различных тканях. Наиболее характерны подкожные тофусы на ушных раковинах, а также скопления в bursaх локтевых отростков. Как правило, тофусы образуются на кистях и стопах, в области суставов и сухожилий, где они могут быть расположены как подкожно, так и внутрисуставно, в толще синовиальной оболочки, внутрисвязочно и внутрисухожильно, а также внутрикостно. При этом известно, что депозиты моноурата натрия могут откладываться в любых суставах, в том числе в межпозвонковых дисках, а также во внутренних органах. Описаны случаи обнаружения тофусов в органах дыхательной системы, структурах глаза, ногтях, молочной железе, почках, печени, на клапанах сердца, в поджелудочной железе, кишечнике [9-17].

В редких случаях формирование тофусов происходит в запястном канале, что приводит к развитию СЗК. Первое сообщение на эту тему относится к 1958 году [18], и к настоящему времени в англоязычных источниках появилось не более 100 таких описаний [19]. В целом, синдром запястного канала вследствие тофусного поражения встречается нечасто и составляет 0,6-2% в структуре этиологии этой нейропатии [19-21].

Причины, приводящие к развитию нейропатии срединного нерва при подагре, так же, как и другие причины СЗК, можно разделить на две группы: увеличение объёма структур, содержащихся в канале и уменьшение внутреннего калибра канала [22]. К первой группе причин относятся, прежде всего, тофусная инфильтрация и воспалительный отек теносиновиумов и сухожилий [20, 21, 23, 24]. К уменьшению калибра канала могут привести утолщение поперечной связки вследствие тофусных отложений [25], а также пристеночное или внутрикостное формирование тофусов [26, 27]. Известно о возможности непосредственного тофусного поражения срединного нерва [28]. Таким образом, особенность подагры заключается в том, что в структуре этого заболевания могут реализоваться несколько патоморфологических механизмов формирования СЗК. Это необходимо учитывать при обследовании пациентов с СЗК, развившимся на фоне подагры.

Кроме того, данный клинический пример обращает внимание на тендопатию как один из вариантов тофусного поражения. Как правило, отложения тофусов выявляются в ахилловом сухожилии, в сухожилии четырехглавой мышцы бедра и собственной связке

надколенника, а также в разгибателях пальцев кистей и стоп [8]. Обычно это не приводит к сколько-нибудь значимому нарушению биомеханики. Однако в случае тофусной инфильтрации сгибателей кисти возможно нарушение их экскурсии в запястном канале вплоть до полной блокады. В свою очередь, это приводит к двигательной дисфункции кисти в виде затруднения или невозможности сгибания пальцев [29]. Тофусное поражение сухожилий сгибателей наблюдается достаточно редко, за последние 37 лет в англоязычной литературе описано всего 43 случая, [30], но такая возможность должна учитываться как одна из возможных причин дефицита движения пальцев кисти у пациентов с подагрой.

Заключение

Таким образом, данный клинический пример иллюстрирует многообразие причин СЗК, среди которых возможны и тофусные отложения. С другой стороны — свидетельствует о значительно более широком, по сравнению с привычными представлениями, спектре осложнений подагры, который, помимо прочего, включает неврологические и биомеханические нарушения. Представленный случай особенно интересен сочетанием двух редких поражений у одного пациента: отложение тофусов в сухожилиях сгибателей привело к компрессионной нейропатии срединного нерва, и в то же время в существенной степени нарушило функцию самих сухожилий. Такое сочетание является исключительной редкостью и к настоящему времени описано не более чем в 20 наблюдениях [30]. Однако, наличие даже немногочисленных сообщений уже не позволяет считать обсуждаемое сочетание казуистикой, а напротив — одним из вариантов подагрического поражения, требующего своевременной диагностики и адекватной хирургической тактики.

Вклад авторов

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

Кулаков Д.Ю. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2182-1134>): описание случая, обзор публикаций по теме статьи

Лялина В.В. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4262-4060>): концепция и дизайн статьи, редактирование текста, обзор публикаций по теме статьи, взаимодействие авторов, ведение пациента

Скрипниченко Э.А. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6321-8419>): описание случая, обзор публикаций по теме статьи, взаимодействие авторов

Приписнова С.Г.: научная консультация, проведение и описание УЗИ, подбор УЗИ-изображений

Максимов: А.А. научная консультация, выполнение операции, предоставление и описание интраоперационных иллюстраций, выполнение биопсии

Шехтер А.Б. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2914-318X>): научная консультация, изучение гистологической картины, подбор и описание микрофотографий

Никитин И.Г. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>): редактирование текста, утверждение финального варианта статьи

Author Contribution

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

Kulakov D.Y. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2182-1134>): draft manuscript preparation, review of literature

Lyalina V.V. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4262-4060>): concept and design of the article, review of literature, authors interaction, patient follow-up, text editing

Skripnichenko E.A. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6321-8419>): draft manuscript preparation, review of literature, authors interaction

Pripisnova S.G.: scientific advising, performance and interpretation of the ultrasound scanning, selection and description of ultrasound images

Maksimov A.A.: scientific advising, performance of surgery and biopsy, provision and description of intraoperative illustrations, biopsy

Shehter A.B. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2914-318X>): scientific advising, histological assessment, performance, selection and description of photomicrographs

Nikitin I.G. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>): text editing, approval of the final version of the article

Список литературы/ References:

- Mani B., Sarawagi R., Cherian R.A. Review of the dimensions of the median nerve and carpal tunnel using sonography in asymptomatic adults. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*. 2011;55(2):126-131. doi:10.1111/j.1754-9485.2010.02225.x
- Лялина В.В., Сторожаков Г.И. Грамматика артрита.: Практика.2010;143 с.
- Kothari M.J. Carpal tunnel syndrome: Clinical manifestations and diagnosis. 2020. [Electronic resource] URL: <https://www.uptodate.com/contents/carpal-tunnel-syndrome-clinical-manifestations-and-diagnosis>. (date of the application: 01.12.2020)
- Kothari M.J. Carpal tunnel syndrome: Etiology and epidemiology. 2020. [Electronic resource] URL: <https://www.uptodate.com/contents/carpal-tunnel-syndrome-etiology-and-epidemiology>. (date of the application: 01.12.2020)
- Ashworth N.L. Carpal Tunnel Syndrome. 2020. [Electronic resource]. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/327330-overview#a6> (date of the application: 01.12.2020).
- Sestak I., Sapunar F., Cuzick J. Aromatase Inhibitor-Induced Carpal Tunnel Syndrome: Results From the ATAC Trial.*Journal of Clinical Oncology*.2009;27(30):4961-4965. doi: 10.1200/JCO.2009.22.0236.
- Владимиров С.А., Елисеев М.С., Ильных Е.В. и др. Клинические рекомендации МЗ РФ. Подагра. 2018. [Электронный ресурс]. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/schema/251> (дата обращения 01.12.2020).
Vladimirov S.A., Eliseev M.S., Ilynykh E.V. and others. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. Gout. 2018. [Electronic resource]. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/schema/251> (date of treatment 12/01/2020) [In Russian].
- Bardin T. Tophi: Clinical and Biological Features. *Gout*; 2019.37-46 p.
- Ministrini S., Baronio G., Zorzi F. et al. Unusual presentation of gouty tophus in the liver with subsequent appearance in the same site of HCC: a correlate diagnosis? Case report.*World Journal of Surgical Oncology*.2019;17:10. doi: 10.1186/s12957-018-1546-8
- Arlandis M., Molina V., Vanes S. et al. Acute Respiratory Failure Due to Chronic Tophaceous Gout With Laryngeal and Bronchial Involvement: An Unusual Complication. *Archivos De Bronconeumologia*.2018;54(7):399-400. doi: 10.1016/j.arbr.2018.05.008.
- Iacobellis G. A rare and asymptomatic case of mitral valve tophus associated with severe gouty tophaceous arthritis.*Journal of Endocrinological Investigation*.2004;27(10):965-966.
- Shrestha S., Kamal F., Khan M.A. et al. Gouty Tophi Manifesting as a Pancreatic Foci. *American Journal of the Medical Sciences*. 2019;358(4):294-298. doi: 10.1016/j.amjms.2019.07.001.
- Katoch P., Trier-Morch S., Vyberg M. Case report: Small intestinal tophus mimicking tumour. *Human Pathology: Case Reports*.2014;1:2-5. doi: 10.1016/j.ehpc.2014.05.001
- Bernad B., Narvaez J., Diaz-Torne C. et al. Clinical image: Corneal tophus deposition in gout. *Arthritis and Rheumatism*. 2006;54(3):1025. doi: 10.1002/art.21722.
- Yang C.C. L., Vagefi M.R., Davis D. et al. Gouty tophus of the upper eyelid. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*.2008;24(5):404-406. doi: 10.1097/IOP.0b013e318182a538.
- Vela P., Pascual E. An Unusual Tophus. *New England Journal of Medicine*.2015;372(5): E6-E6.
- Sharifabad M.A., Tzeng J., Gharibshahi S. Mammary gouty tophus: A case report and review of the literature. *Breast Journal*.2006;12(3):263-265. doi: 10.1111/j.1075-122X.2006.00252.x.
- Ward L.E., Bickel W.H., Corbin K.B. Median neuritis (carpal tunnel syndrome) caused by gouty tophi. *Journal of the American Medical Association*. 1958.167(7):844-846. doi: 10.1001/jama.1958.72990240006008b
- Joseph M.K.C., Fu-Keung I., Tak-Chuen W. et al. Carpal Tunnel Syndrome Caused by Gout: Clinical Presentations, Surgical Findings, and Outcomes After Surgery. *Journal of Orthopaedics Trauma and Rehabilitation*. 2015;19(1):15-20. doi: 10.3904/kjm.2014.29.4.544
- Rich J.T., Bush D.C., Lincoski C.J. et al. Carpal tunnel syndrome due to tophaceous gout. *Orthopedics*.2004;27(8):862-863.
- Patil V.S., Chopra A. Watch out for 'pins and needles' in hands — it may be a case of gout. *Clinical Rheumatology*.2007;26(12):2185-2187. doi: 10.1007/s10067-007-0672-4.
- Robbins H. Anatomical Study of the Median Nerve in the Carpal Tunnel and Etiologies of the Carpal-Tunnel Syndrome. *J Bone Joint Surg Am*. 1963;45:953-66.
- Weinzwieg J., Fletcher J.W., Linburg R.M. Flexor tendinitis and median nerve compression caused by gout in a patient with rheumatoid arthritis. *Plastic and Reconstructive Surgery*.2000;106(7):1570-1572. doi: 10.1097/00006534-200012000-00019.
- Mockford B.J., Kincaid R.J., Mackay I. Carpal tunnel syndrome secondary to intratendinous infiltration by tophaceous gout. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery*.2003;37(3):186-187. doi: 10.1080/02844310310007827.
- Tsai C.Y., Yu C.L., Tsai S.T. Bilateral carpal tunnel syndrome secondary to tophaceous compression of the median nerves. *Scandinavian Journal of Rheumatology*.1996;25(2):107-108. doi: 10.3109/03009749609069218.
- Chen C.K.H., Chung C.B., Yeh L.R. et al. Carpal tunnel syndrome caused by tophaceous gout: CT and MR imaging features in 20 patients. *American Journal of Roentgenology*.2000;175(3):655-659. doi: 10.2214/ajr.175.3.1750655.
- Pai C.H., Tseng C.H. ACUTE CARPAL-TUNNEL SYNDROME CAUSED BY TOPHACEOUS GOUT. *Journal of Hand Surgery-American Volume*.1993;18A(4):667-669.
- Luo P.B., Zhang C.Q. Chronic carpal tunnel syndrome caused by covert tophaceous gout: A case report. *World Journal of Clinical Cases*.2018;6(9):279-283. doi: 10.12998/wjcc.v6.i9.279
- Lin Y.C., Chen C.H., Fu Y.C. et al. Carpal Tunnel Syndrome and Finger Movement Dysfunction Caused By Tophaceous Gout: A Case Report. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*.2009;25(1):34-39. doi: 10.1016/S1607-551X(09)70038-5.
- Electronic resource. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (date of the application: 05.01.2021)

